

THÈSES

PRÉSENTÉES

à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris

POUR OBTENIR

le Grade de Docteur ès Sciences Naturelles

PAR

MAYLIS GUILLAUMIE

Assistant à l'Institut Pasteur

Lauréat de l'Académie des Sciences

et de l'Académie de Médecine

1^{re} THÈSE — Recherches expérimentales sur le rôle du nerf vague dans le fonctionnement exocrine du pancréas.

2^{me} THÈSE — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 23 Décembre 1933, devant la Commission d'Examen

MM. L. LAPICQUE, *Président.*

L. JOLEAUD

A. GUILLIERMOND

} *Examineurs*

PARIS

IMPRIMERIE MAURICE BRENNER & Cie

25, Passage du Grand-Cerf

—
1933

THÈSES

PRÉSENTÉES

à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris

POUR OBTENIR

le Grade de Docteur ès Sciences Naturelles

PAR

MAYLIS GUILLAUMIE

*Assistant à l'Institut Pasteur
Lauréat de l'Académie des Sciences
et de l'Académie de Médecine*

1^{re} THÈSE — Recherches expérimentales sur le rôle du nerf vague dans le fonctionnement exocrine du pancréas.

2^{me} THÈSE — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le Décembre 1933, devant la Commission d'Examen

MM. L. LAPICQUE, *Président.*

L. JOLEAUD

A. GUILLIERMOND

} *Examineurs*

PARIS

IMPRIMERIE MAURICE BRENNER & Cie

25, Passage du Grand-Cerf

1933

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.
Doyen honoraire M. MOLLIARD.

Professeurs honoraires
H. LE CHATELIER.
H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
A. LEDUC.
Emile PICARD.
Rémy PERRIER.
Léon BRILLOUIN.
A. DEREIMS.

E. GOURSAT Analyse supérieure et algèbre supérieure.
P. JANET Electrotechnique générale.
F. WALLERANT... Minéralogie.
P. PAINLEVÉ Mécanique analytique et mécanique céleste
M. CAULLERY ... Zoologie (Evolution des êtres organisés).
Emile BOREL ... Calcul des probabilités et Phys. mathém.
H. ABRAHAM ... Physique.
M. MOLLIARD ... Physiologie végétale.
E. CARTAN Géométrie supérieure.
Gabr. BERTRAND Chimie biologique.
Jean PERRIN ... Chimie physique.
L. LAPICQUE ... Physiologie générale.
M^{me} P. CURIE ... Physique générale et radioactivité.
G. URBAIN Chimie générale.
L. MARCHIS Aviation.
E. VESSIOT Théorie des fonctions et théorie des transformations.
A. COTTON Physique générale.
J. DRACH Application de l'analyse à la géométrie.
Charles FABRY.. Physique.
R. LESPIEAU ... Théories chimiques.
P. PORTIER Physiologie comparée.
Charles PÉREZ.. Zoologie.

Professeurs

E. BLAISE Chimie organique.
P.-A. DANGEARD. Botanique.
Léon BERTRAND Géologie structurale et géolog. appliquée.
E. RABAUD Biologie expérimentale.
G. JULIA Calcul différentiel et calcul intégral.
Paul MONTEL ... Mécanique rationnelle.
V. AUGER Chimie appliquée.
P. WINTREBERT. Anatomie et histologie comparées.
O. DUBOSQ ... Biologie maritime.
Eugène BLOCH. Physique théorique et physique céleste.
L. LUTAUD Géographie phys. et géologie dynamique.
Henri VILLAT .. Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB Géologie.
P. PASCAL Chimie minérale.
E. ESCLANGON .. Astronomie.
H. BÉNARD Mécanique expérimentale des fluides.
C. MAUGUIN ... Minéralogie.
L. BLARINGHEM. Botanique.
A. GUILLIERMOND Botanique (P. C. N.).
A. DENJOY Mathématiques générales.
A. DUFOUR Physique (P. C. N.).
H. BÉGHIN Mécanique physique et expérimentale.
De BROGLIE ... Théories physiques.

E. PÉCHARD ... Chimie (Ens. P. C. N.)
A. GUILLET Physique.
M. GUICHARD ... Chimie minérale.
A. MICHEL-LÉVY. Pétrographie.
H. MOUTON ... Chimie physique.
L. DUNOYER ... Optique appliquée.
M. JAVILLIER ... Chimie biologique.
ROBERT-LÉVY ... Zoologie.
A. DEBIERNE ... Radioactivité.
E. DARMOIS ... Physique.
G. BRUHAT Physique.
F. PICARD Zoologie (Evolution des êtres organisés).
L. JOLEAUD ... Paléontologie.
M. FRÉCHET ... Calcul des Probabilités et Phys. mathémat.

M^{me}

RAMART-LUCAS.. Chimie organique.

FOCH Mécanique expérimentale des fluides.
PAUTHENIER ... Physique (P. C. N.).
VILLEY Mécanique physique et expérimentale.
LABROUSTE Physique du Globe.
FREUNDLER Chimie (P. C. N.).
PRENANT Zoologie.
P. JOB Chimie générale.
CHRÉTIEN ... Optique appliquée.
BOHN Zoologie (P. C. N.).
COMBES Sciences nat. (P. C. N.).
GARNIER Mécanique rationnelle.
PERÉS Mécanique des fluides.
LAUGIER Physiologie générale.
TOUSSAINT Technique Aéronautique.
HACKSPILL Chimie (P. C. N.).
M. CURIE Physique (P. C. N.).

Secrétaire A. PACAUD.
Secrétaire honoraire D. TOMBECK.



A la mémoire de mes premiers Maîtres

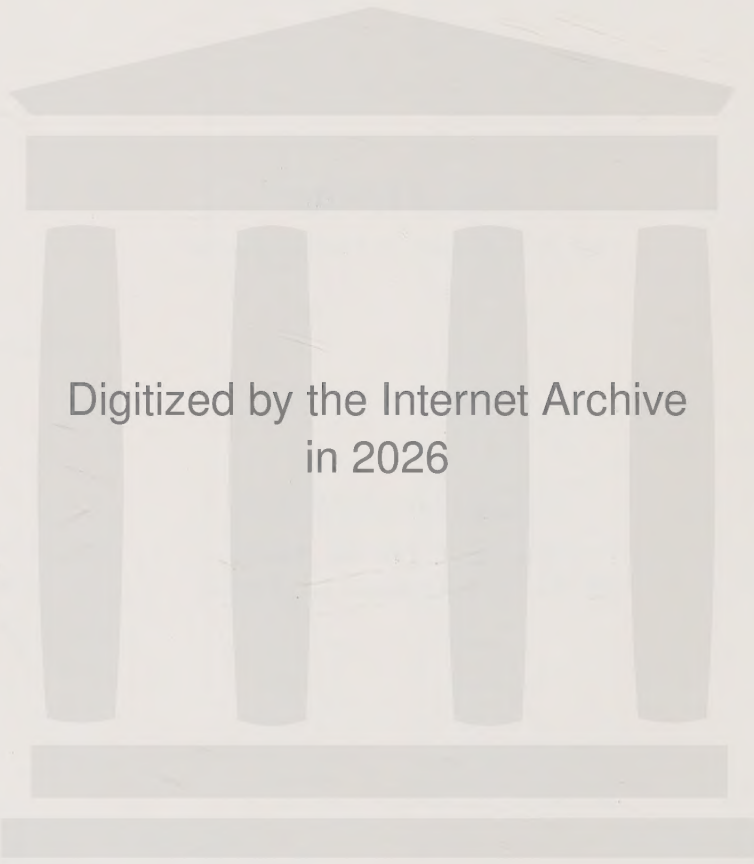
Albert FROUIN

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

Camille DELEZENNE

Professeur à l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

*Faible témoignage d'une
reconnaissance profonde*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon Maître

Louis HALLION

Directeur du Laboratoire de Physiologie Pathologique
à l'Ecole des Hautes Etudes (Collège de France)
Membre de l'Académie de Médecine

*Respectueux hommage
de toute ma gratitude.*

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

RÔLE DU NERF VAGUE

DANS LE

FONCTIONNEMENT EXOCRINE

DU PANCRÉAS

Dans le cours d'une série de recherches que j'ai poursuivies depuis 1927 avec M. René Gayet, sur les fonctions exocrine et endocrine du pancréas, je me suis spécialement occupée, pour ma part, d'étudier trois points : les caractères de la sécrétion de suc pancréatique que l'on provoque par stimulation du nerf vague, le trajet des fibres excito-sécrétoires pancréatiques de ce nerf et l'essai de leur mise en jeu expérimentale par l'intermédiaire des centres. A ces enquêtes se rapporte, divisé en trois parties, le travail que voici.

Je n'ai garde d'oublier, en présentant ce travail, la reconnaissance que je dois à ceux dont les enseignements initiateurs m'ont préparée à l'entreprendre, à ceux qui, par leurs encouragements ou par leur concours, m'ont aidée à l'accomplir.

J'ai eu pour premier maître en physiologie M. Albert Frouin, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur. Il m'y a fait agréer par M. le Professeur Delezenne, chef du service de Physiologie où j'ai eu l'honneur d'être nommée assistant. Je ne puis évoquer sans une émotion profonde le souvenir de ces deux savants, qui m'ont instruite et qui n'ont cessé, jusqu'à l'heure de leur mort prématurée, de me traiter avec une très grande bonté.

De son côté M. Roux, directeur de l'Institut Pasteur, m'a constamment prodigué des marques d'intérêt et des preuves de bienveillance dont je reste à jamais débitrice à sa mémoire.

Le présent travail a été effectué en partie à l'Institut Pasteur, dans le Laboratoire de physiologie de M. Delezenne, en partie au Collège de France, dans le Laboratoire de physiologie pathologique de l'Ecole des Hautes-Études qu'y dirige M. Hallion. J'ai eu le précieux avantage d'y collaborer

étroitement avec M. René Gayet, directeur-adjoint du Laboratoire de physiologie pathologique, professeur agrégé à la Faculté de médecine.

Cruellement éprouvée par la perte de M. Delezenne, après l'avoir été déjà par celle de M. Frouin, j'ai continué de trouver auprès de M. Hallion et de M. Gayet, jusque dans la rédaction de l'exposé qui va suivre, une aide efficace dont je demeure vivement touchée.

Que M. le Professeur Lapique, membre de l'Institut, me permette de lui exprimer respectueusement ma gratitude pour avoir bien voulu accepter d'examiner mon travail avant son entier achèvement et me donner, à son sujet, des conseils que sa haute compétence rendait très précieux.

Je suis profondément sensible à l'honneur qu'il m'a fait en consentant à être mon président de thèse.

INTRODUCTION

Aperçu de l'évolution de nos connaissances sur le rôle du nerf vague dans la sécrétion pancréatique

En 1888, Pavlov obtint, par stimulation des vagues, une action sécrétoire de ces nerfs sur le pancréas, dans deux sortes d'expériences classiques.

1° Chez un chien à fistule permanente, la stimulation du bout périphérique du nerf, sectionné au cou quatre ou cinq jours auparavant (afin de rendre inexcitables les fibres cardio-modératrices, particulièrement prompts à dégénérer), déterminait un écoulement de suc pancréatique.

2° Chez un chien à fistule temporaire, dont la moelle avait été sectionnée pour supprimer tout réflexe d'arrêt, la stimulation du bout périphérique d'un vague dans le thorax déterminait le même effet sécrétoire.

Le suc émis dans ces conditions se signalait par un taux d'extrait sec particulièrement élevé. D'autre part, la réponse sécrétoire se singularisait par toute une série de caractères spéciaux : inefficacité fréquente des premières stimulations, longue période latente des stimulations efficaces, maximum de sécrétion postérieur à la fin de la stimulation, diminution de la période latente et augmentation de l'effet sécréteur à la suite de stimulations répétées.

Ces expériences eurent d'autant plus de retentissement qu'à cette époque, où le système nerveux central apparaissait comme le régulateur unique de toutes les fonctions, les efforts qu'on avait faits en vue d'appliquer au pancréas le schéma d'innervation sécrétoire décrit par Claude Bernard pour la

glande sous-maxillaire, glande type, avaient échoué. Les seules actions nettes dont s'était démontré capable le système nerveux central vis-à-vis du pancréas étaient des actions inhibitrices : des arrêts sécrétoires, analogues à ceux observés par Claude Bernard (1856, a) au cours du vomissement, avaient été obtenus par Bernstein (1869), en stimulant le bout central d'un vague sectionné au cou, et par Afanassiev et Pavlov (1878), par Pavlov (1878) en stimulant des nerfs sensibles divers.

On savait, depuis Claude Bernard, que le suc pancréatique était sécrété au cours de la digestion ; cela devait résulter, pensait-on, d'un processus réflexe, mais les voies de ce processus restaient mystérieuses. Bernstein (1869) avait en vain cherché à obtenir des sécrétions pancréatiques en stimulant le bout périphérique des vagues ou les nerfs du pancréas, Heidenhain (1875) en stimulant les nerfs du pancréas. Heidenhain, il est vrai, avait obtenu, dans un certain nombre d'expériences, un effet sécrétoire par des stimulations répétées de la moelle, et il avait observé que cet effet allait en augmentant, que la période latente allait en se raccourcissant, que le suc sécrété était très concentré, particularités que devait retrouver Pavlov dans les réponses sécrétoires du pancréas aux stimulations du vague. Mais deux faits paraissaient à Heidenhain singulièrement troublants et l'empêchaient de localiser dans le névraxe les centres excito-sécrétoires essentiels : après section des nerfs escortant l'artère pancréatique, Bernstein avait vu un pancréas continuer néanmoins de sécréter, et lui-même observait que la section de la moelle n'empêchait pas la sécrétion spontanée de la glande. Aussi avait-il conclu en fin de compte que les centres sécrétoires propres étaient à rechercher dans les nombreux ganglions intra-glandulaires et non pas dans le bulbe, celui-ci ne faisant que modifier le degré d'activité de ces centres périphériques.

★
★★

Après les premières expériences de Pavlov, toute une série de recherches réalisées par lui-même et par ses élèves tendirent à restituer au système nerveux central et tout par-

ticulièrement au système vagal une importance prépondérante dans le fonctionnement exocrine du pancréas. Kudrewetzky (1890) déterminait un léger effet sécrétoire par stimulation mécanique, au moyen du tétranomoteur de Heidenhain, du bout périphérique du splanchnique sectionné depuis six à sept jours ; mais c'est aux vagues que fut attribuée principalement la transmission au pancréas des influx qui commandaient sa sécrétion, opinion où Pavlov s'était confirmé au surplus en observant l'action d'arrêt que produisait l'atropine. Ajoutons que Pavlov, à la suite d'expériences de Mett (1889), admit la présence, dans ces mêmes nerfs, de fibres inhibitrices. Ainsi expliqua-t-il les particularités de la réponse sécrétoire du pancréas à la stimulation électrique des vagues, et d'autre part le mécanisme de transmission des inhibitions réflexes, auxquelles cette glande se montre sujette à un degré très marqué.

Différents travaux se succédèrent ensuite concernant la mise en jeu physiologique du système vagal excito-sécrétoire.

Des expériences de Kuwshinski (1888), Pavlov conclut que la sécrétion pancréatique pouvait être provoquée par un processus psychique, aussi bien que la sécrétion gastrique et la sécrétion salivaire.

Un problème important se posa lorsque Dolinski (1895) eut montré, en accord avec une suggestion de Leuret et Lassaigne (1825) que les acides, quand ils étaient expérimentalement introduits dans le duodénum, et en particulier, normalement, l'HCl du suc gastrique quand il s'évacuait par le pylore, faisaient sécréter le pancréas. Pavlov s'avisa, logiquement, que ce phénomène avait pu se produire dans les expériences primordiales où il avait stimulé les vagues et en fausser l'interprétation, étant donné que l'orifice pylorique y était resté libre ; aussi répéta-t-il ses expériences *après avoir posé sur le pylore une ligature globale*. Les sécrétions pancréatiques observées alors, à la suite des stimulations du vague, ne furent que très médiocres mais on se l'expliqua de façon apparemment plausible lorsque Popielski eut montré le cheminement des fibres vagues pancréatiques dans la musculo-séreuse du pylore et la nécessité, pour les respecter, de *limi-*

ter la ligature à la tunique muqueuse seule. Et pourtant — et c'est un fait sur lequel nous aurons à insister, — même lorsque finalement cette dernière précaution fut prise, *les sécrétions qu'on obtint par excitation vagale directe demeurèrent faibles.* En effet, comme nous le verrons, on les mesurait généralement d'après la progression du suc dans des tubes gradués en centièmes de centimètre cube et les plus copieuses ne dépassaient que rarement un débit de deux gouttes en une minute. Elles différaient dès lors singulièrement de celles que fournissait le pancréas au cours de la digestion.

En dépit de ce contraste, c'est à un réflexe à point de départ duodénal, déclenché par l'HCl qui provenait de l'estomac et aboutissant au pancréas par la voie vagale, que fut rapportée la sécrétion du pancréas dans les conditions normales, et ainsi s'expliquait-on, d'autre part, un fait observé en 1894 par Morat : une sécrétion déterminée par introduction de lait dans le duodénum était supprimée par la section des deux vagues au-dessus du diaphragme. De même façon que l'action des acides fut interprétée l'action, plus légère, déjà reconnue à l'eau (Becker, 1893) ; de même le fut aussi par la suite celle des graisses (Damaskin, 1896) et de leurs produits de dédoublement, en particulier des savons (Bylina, 1911 ; Smirnow, Babkin et Ishikawa, 1912). *La notion du réflexe pancréatico-sécrétoire à point de départ intestinal put sembler corroborée* encore lorsqu'on vit des substances irritantes sans aucune parenté chimique : l'essence de moutarde (Gottlieb, 1894), le chloral (Wertheimer et Lepage, 1900) se montrer capables aussi de faire sécréter le pancréas quand on les introduisait directement dans l'intestin.

Particulièrement remarquable, par sa subtile délicatesse, parut être, telle que passait pour la commander l'innervation de la glande, *la régulation qualitative aussi bien qu'émissive de la sécrétion pancréatique, en rapport avec les multiples variétés d'aliments.* D'après les travaux de Walter (1899), en effet, non seulement les volumes de suc sécrété étaient plus ou moins grands et variaient au surplus suivant des lois déterminées en fonction du temps, selon que l'on nourrissait un animal avec du pain, avec de

la viande ou avec des graisses (lait), mais encore les concentrations relatives en ferments obéissaient elles-mêmes à des règles définies selon qu'il s'agissait des « sucs de pain », des « sucs de viande », des « sucs de lait », et dans chacun de ces sucs on crut voir se démontrer une appropriation manifeste des qualités fermentaires à la digestion de l'aliment ingéré.

En définitive, un nombre considérable d'expériences diverses paraissaient bien concorder pour faire assigner au système nerveux, et spécialement au vague, un rôle prépondérant, à la fois provocateur et régulateur, dans le déterminisme de la sécrétion pancréatique.

Or, ces notions qui semblaient si solidement établies allaient être ébranlées, en 1902, à la suite de deux découvertes nouvelles, qui furent *la découverte de la sécrétine par Bayliss et Starling et la découverte, par Delezenne et Frouin, de l'inactivité protéolytique du suc pancréatique de fistule permanente.*

★★

Déjà, avant la découverte de la sécrétine, certains travaux, effectués en partie dans le laboratoire même de Pavlov, avaient tendu pour le moins à restreindre l'importance du rôle excitateur accordé jusque là au nerf vague. C'est ainsi que, voyant l'effet sécréteur de l'acide introduit dans le duodénum se produire encore après suppression de toutes les connexions nerveuses du pancréas avec le système nerveux central, y compris les deux nerfs vagues, Popielski (1896), puis Wertheimer et Lepage (1899), reprenant la conception de Heidenhain, en étaient venus par exclusion à admettre l'existence, entre le duodénum et le pancréas, de *réflexes à court trajet* dont Popielski localisa le centre principal dans la glande même, au niveau de l'insertion du ligament hépatico-gastro-duodéal, région où des coupes histologiques montraient des amas de cellules nerveuses.

Mais Bayliss et Starling, en découvrant la sécrétine, purent donner de ces faits une interprétation toute différente : les acides provoquaient l'émission dans le sang, par

le duodénum, de cette substance excito-sécrétoire, et ils faisaient ainsi sécréter le pancréas par un mécanisme hormonal, leur action se manifestant encore quand on les introduisait dans une anse duodénale dont on avait sectionné les nerfs pour la priver de toute connexion nerveuse avec la glande réagissante. Enriquez et Hallion, en 1903, écartèrent une objection exprimée par Pflüger qui regardait comme discutable la suppression absolue des communications nerveuses dans cette expérience : ils déterminaient en effet la sécrétion du pancréas d'un chien en lui transfusant le sang d'un autre chien dans le duodénum duquel venait d'être introduit de l'HCl, et ils mettaient ainsi définitivement hors de conteste la réalité d'un passage de sécrétine dans le sang.

Cette démonstration dépossédait le vague d'une partie du rôle qu'on lui avait imputé ; ajoutons que l'abondance des sécrétions obtenues après une injection de sécrétine induisit des physiologistes à voir dans cette hormone le facteur principal, sinon même exclusif, de la sécrétion pancréatique.

Non moins que la découverte de la sécrétine, la découverte que firent Delezenne et Frouin, dans le courant de la même année, de l'inactivité protéolytique du suc pancréatique normal, bouleversa la conception qu'on s'était faite du rôle joué par le vague dans sa sécrétion.

Pavlov avait considéré le suc pancréatique normal, tel qu'il est sécrété par une fistule permanente au cours de la digestion, comme doué d'un pouvoir protéolytique propre. La découverte de l'entérokinase par Chepovalnikov (1899) n'avait pas modifié sa manière de voir : cet activateur intestinal de la trypsine, ce « ferment de ferment », était censé renforcer seulement un pouvoir protéolytique initial plus ou moins marqué. Et les variations de ce pouvoir, longuement étudiées dans le laboratoire de Pavlov, n'avaient pas cessé d'y être regardées, ainsi que nous l'avons dit, comme traduisant une adaptation du travail sécrétoire à la nature des aliments à digérer, adaptation que l'on croyait régie par le nerf vague.

En 1902, Delezenne et Frouin établirent que, recueilli bien pur, *le suc pancréatique fourni par une fistule pancréa-*

tique permanente au cours de la digestion, c'est-à-dire le suc normal, est, tel quel, sans aucun pouvoir protéolytique ; en d'autres termes, ils démontrèrent que le ferment tryptique est émis par la glande à l'état de zymogène, non pas occasionnellement et dans une proportion variable, ainsi que l'avait cru Pavlov, mais constamment et totalement. Si les sucs sur lesquels avait travaillé l'Ecole russe s'étaient montrés actifs, c'est qu'ils n'étaient pas des sucs purs, tels que les avait élaborés la glande : en raison de la technique de prélèvement ils avaient été souillés par du suc intestinal, véhicule d'entérokinase, que sécrétait une collerette de muqueuse duodénale entourant l'orifice de la fistule permanente.

Il devenait, par conséquent, inadmissible de rapporter à des différences de modalité du processus sécrétoire les variations qu'on avait observées, concernant les diastases, dans des sucs où c'était l'entérokinase qui avait évidemment, sans qu'on y eût pris garde, opéré l'activation tryptique, et à des degrés fortuitement inégaux du reste, suivant son abondance et la durée de son action. Les quantités de trypsine trouvées avaient dépendu en réalité de ce phénomène accidentel auquel le pancréas était étranger. D'autre part était intervenue consécutivement, dans une mesure indéterminée, l'action destructive que la trypsine, une fois activée, exerce par digestion sur elle-même, sur l'amylase et sur la lipase, sans parler des altérations dont les microbes étaient les artisans. *Dès lors perdait sa base la notion d'adaptation fonctionnelle du pancréas, par processus vagal, qu'avait énoncée l'Ecole russe.* Celle-ci en convint d'ailleurs. Bien plus, *ce fut une notion contraire qui s'imposa* lorsque plus tard on étudia systématiquement des sucs purs : Frouin (1907) démontra qu'en fait les propriétés du suc de fistules permanentes ne s'adaptent pas au régime et Babkin (cité par Sawitsch, 1909) établit qu'une loi d'uniforme proportionnalité régit les relations quantitatives réciproques des ferments divers que renferment les sucs de fistule permanente, même sécrétés dans des conditions physiologiques variées.

La constatation de Delezenne et Frouin eut encore une autre conséquence quant à la question qui nous occupe, lorsque l'on compara entre eux et avec le suc normal, au point

de vue de leur pouvoir protéolytique, les différents sucs respectivement obtenus par stimulation hormonale et par stimulation vagale. Bayliss et Starling (1903) firent observer que *le suc de sécrétine possédait l'inactivité protéolytique reconnue au suc normal* par Delezenne et Frouin, et ils attachèrent à ce fait une grande importance en ce qu'il assimilait le suc de sécrétine au suc naturellement sécrété. Or, *il en était autrement des sucs de vague*, tels que les avaient décrits les physiologistes russes ; ces sucs manifestaient une activité spontanée, propriété que l'on considérerait alors, rappelons-le, comme appartenant également au suc normal. Par là les sucs de vague se rapprochaient en réalité des sucs de pilocarpine, dont Wertheimer (1901), Camus et Gley (1901), avaient signalé l'activité protéolytique spontanée et que les recherches histologiques de Launoy (1904) ont permis depuis lors de caractériser comme anormaux quant à leur processus de sécrétion. On a trouvé ultérieurement la même propriété à des sucs recueillis après injection de substances très disparates telles que les albumoses (Camus et Gley, 1902), l'histamine (Dale), la choline (Desgrez, 1902), tous sucs que les recherches de Launoy (1904) sur la pilocarpine permettent, par analogie, de classer comme sucs anormaux.

Les examens histologiques de la glande ont d'ailleurs montré que la stimulation des vagues déterminait une exagération anormale des modifications intracellulaires que Heidenhain (1875) avait constatées chez des chiens en digestion (forte réduction de la zone apicale avec diminution du nombre et du volume des grains de zymogène). Ajoutons que la stimulation du vague, d'après Babkin, Rubaschkin et Sawitsch (1909), entraînerait un remaniement intense du contenu cellulaire avec formation de grosses gouttes de sécrétion aux dépens de ces grains et du protoplasme avoisinant, gouttes qui seraient ensuite expulsées directement dans les canaux. Ce sont des lésions similaires, accompagnées de diapédèse leucocytaire, que Launoy avait vues caractériser l'effet de la pilocarpine. Pour interpréter ces faits, l'Ecole russe admet que la stimulation électrique du vague diffère de sa stimulation physiologique en ce qu'elle détermine une exaltation anormale de son action « trophique ». Nous au-

rons à revenir sur ces points en exposant nos études personnelles. Ainsi que nous aurons à le souligner, des recherches assez récentes n'avaient pas abouti, avant les nôtres, à obtenir des sucs vagues régulièrement inactifs ; elles avaient ainsi laissé subsister une des objections qui avaient empêché des physiologistes qualifiés de juger satisfaisante l'opinion suivant laquelle le nerf vague contribue à déterminer la sécrétion du suc pancréatique dans les conditions normales.

★ ★

Par la suite, les physiologistes de l'Ecole russe continuèrent leurs investigations en vue de préciser l'action du vague sur la sécrétion pancréatique. Ils utilisèrent principalement, à cet effet, des animaux à fistules permanentes multiples ; outre la fistule pancréatique, une fistule de l'estomac permettait au suc gastrique d'être évacué au dehors au lieu de s'écouler dans le duodénum, et une fistule pratiquée sur l'intestin permettait d'y introduire des aliments. Pour apprécier la nature de cette action, ils étudièrent les *modifications que pouvait apporter dans la composition du suc la mise hors de cause du système vagal*, soit par section des nerfs vagues dans le thorax, soit par atropinisation.

En employant ces techniques, Buchstab (1904), Sawitsch (1909), Bylina (1912), Babkin et Ishikawa (1912), Anna Tonkich (1924) ont abouti à des conclusions intéressantes, et qui ne laissent pas de marquer une évolution importante dans les conceptions des physiologistes russes concernant le rôle du vague. Ils distinguent actuellement *deux types de sucs*, qu'ils désignent respectivement sous les termes de « sucs de sécrétine » et de « sucs nerveux », les premiers, alcalins et pauvres en matières albuminoïdes et en ferments, différant en cela des sucs nerveux, moins alcalins et très riches par contre en matières albuminoïdes et en ferments. Ces derniers représenteraient le prototype des sucs dont la sécrétion est déterminée par les graisses et les savons, tandis que la sécrétion des premiers serait commandée par l'arrivée de l'acide dans le duodénum.

Ainsi, à la conception première de Pavlov, qui attribuait au vague un rôle à la fois émissif et trophique, il semble s'en substituer une autre qui lui réserve le rôle trophique, sinon uniquement, du moins essentiellement. C'est ainsi que Mellanby (1925) opérant sur des chats à fistule temporaire, conclut que la sécrétine, dont il indique un procédé de préparation, assure la réaction alcaline optimum pour l'action des ferments, tandis que le vague confère au suc sa teneur en matière organique, où les ferments sont compris.

Nakagawa et Ishikawa (1932) appuient cette manière de voir en constatant notamment que la concentration du suc d'HCl, supérieure à celle du suc de sécrétine préparée selon le procédé de Mellanby, lui devient sensiblement égale lorsque les vagues sont sectionnés depuis trois à cinq semaines.

Le rôle trophique des vagues pourrait se manifester encore d'une autre façon ; il entretiendrait, d'après Rasenkow (1930), l'équilibre physico-chimique normal de la cellule pancréatique. Trois semaines après la section des vagues dans le thorax, suivant cet auteur, le contenu cellulaire apparaît profondément remanié, les cellules se montrent alors bourrées de grains de zymogène, susceptibles d'en être expulsés par une injection de sécrétine, qui détermine la sécrétion d'un suc actif. Faisons remarquer que, s'il en est ainsi, Nakagawa et Ishikawa n'avaient pas eu affaire, après section des vagues, à un suc normal.

Si le vague régit, par action trophique, les variations d'abondance des ferments dans le suc pancréatique, on pourrait, semble-t-il, interpréter par la suppression de son influence un fait signalé par Lombroso (1911) : une marcotte pancréatique qui avait été constituée avec le processus unciforme, et dont le pédicule avait été sectionné ultérieurement, sécrétait, au cours de la digestion ou après injection de sécrétine, un suc contenant toujours les mêmes quantités de ferment. Des greffes de pancréas dans la mamelle, réalisées par Farrel et Ivy (1926), sécrétaient également un suc normal dont la teneur en enzymes ne s'accroissait pas au cours de la digestion.

En même temps que sur des expériences relativement récentes, les partisans de cette conception s'appuient égale-

ment sur des expériences anciennes, celles de Wertheimer (1902) d'une part, celles de Fleig (1903, a et b) d'autre part, qui semblaient avoir déjà démontré la coexistence de l'un et l'autre processus, le nerveux et l'hormonal, ayant tous deux l'intestin pour point de départ. Dans ces expériences, afin de pouvoir supprimer le processus hormonal et de mettre ainsi en évidence des interventions éventuelles du processus nerveux, le sang veineux d'une anse intestinale, dans laquelle étaient introduites les substances se montrant excito-sécrétoires pour le pancréas, était dérivé soit au dehors, soit dans la jugulaire d'un autre animal dont le pancréas servait de réactif à l'égard d'une émission de sécrétine. Pour Fleig, l'acide mettait à la fois en jeu chacun des deux mécanismes, il en était de même des savons, mais l'éther agissait exclusivement par le mécanisme nerveux.

★ ★

Exprimée sans atténuation ni réserve, la conception que nous venons d'envisager pouvait, dans sa forme essentielle, s'énoncer comme il suit : la sécrétion pancréatique est déterminée physiologiquement par deux processus, un processus hormonal, sécrétinique, et un processus réflexe, vagal par sa voie centrifuge. Tous deux ont pour point de départ l'intestin. *La sécrétine fait sécréter l'eau et ses sels*, tandis que *le vague intervient pour charger plus ou moins le suc en protéines et en ferments*. Peut-on regarder cette conception comme démontrée sans conteste par les observations dont on l'a étayée?

Faisons observer qu'il serait excessif de considérer l'intervention du nerf vague comme conditionnant strictement la sécrétion des ferments pancréatiques, car le suc émis après atropinisation par un pancréas énervé ou des greffes de pancréas, au cours de la digestion ou après injection de sécrétine, n'est pas dépourvu de toute activité fermentaire, chose constatée par de nombreux auteurs ainsi que par nous.

Disons aussi qu'on ne saurait plus, croyons-nous, accorder aucune valeur aux expériences de Fleig. Comme l'ont démontré Delezenne, Hallion et Gayet (1927), les substances qui, introduites dans le duodénum, font sécréter le pancréas

ont toutes (et l'éther ne fait pas exception) pour propriété commune de provoquer dans le duodénum une sécrétion interne de sécrétine, et sans que rien permette d'admettre qu'une réaction sécrétoire réflexe intervienne par surcroît pour influencer sur l'abondance du suc émis. L'introduction des substances considérées, soit dans un duodénum prélevé chez un chien et mis en dérivation sur la circulation carotido-jugulaire d'un autre chien, soit dans le duodénum de ce dernier, déterminait l'émission de volumes égaux de sucs aussi bien par le pancréas vasculairement greffé au cou du chien perfuseur que par son propre pancréas, *in situ*. Des expériences complémentaires des mêmes physiologistes montrèrent en outre que, dans les expériences de Fleig, le sang veineux de l'anse isolée n'avait pas dû être détourné en totalité, car jamais ils n'obtinrent de sécrétion pancréatique chez un chien, en introduisant des excitants dans son duodénum, relié pourtant au pancréas par toutes les connexions nerveuses naturelles, mais irrigué indépendamment par un chien perfuseur, tandis que celui-ci attestait par une réaction de son pancréas l'efficacité, par voie humorale, des excitants introduits dans la lumière du duodénum perfusé.

Considérons maintenant les expériences qui ont porté sur l'action des graisses et des savons. Elles ont été principalement effectuées, avons-nous dit, sur des chiens porteurs de fistules multiples et chez lesquels, pour estimer par exclusion l'action du vague, on supprimait cette action. Nous ne saurions, n'ayant point pratiqué d'expériences de cette sorte, porter à leur sujet un jugement basé sur des observations personnelles. Disons seulement que de telles expériences ne sont pas, comme l'a déjà fait remarquer Terroine (1913), sans présenter des difficultés particulières d'interprétation. La section des vagues dans le thorax trouble le fonctionnement du tractus digestif. Quant à l'atropinisation, son effet ne laisse pas d'être complexe ; Wertheimer et Lepage (1901, a), Lepage (1904), Modrakowski (1906 et 1907), Popielski (1908), ont montré qu'à forte dose l'atropine fait sécréter le pancréas. Autre objection : est-il bien sûr que, moyennant une fistule de l'estomac, on empêchait toute évacuation de suc gastrique par le pylore, celui-ci étant resté libre ?

Il convient au surplus de remarquer que d'autres séries d'expériences ne laissent pas de paraître en désaccord avec la conception actuelle de l'école russe.

Le processus par lequel agissent les graisses et les savons est-il exclusivement duodénal quant à son point de départ ? Il est permis d'en douter d'après certaines données expérimentales, concernant les savons et spécialement l'oléate de sodium. Dans les expériences où l'on a oblitéré le pylore, pour empêcher tout à la fois un passage du contenu stomacal dans l'intestin et un reflux du contenu duodénal dans l'estomac, graisses et savons neutres introduits dans le duodénum n'ont donné que des effets sécrétoires insignifiants ou nuls. C'est ainsi que Delezenne et Pozerski (1912), dans ces conditions, ne purent obtenir de sécrétion significative en introduisant des savons directement dans l'intestin. C'est à un résultat analogue qu'aboutit Anna Tonkich (1924) dans des expériences particulièrement intéressantes. Elle les a effectuées sur deux chiens munis de fistules du pancréas, de l'estomac et de l'intestin, et dont le pylore avait été occlus par suture chirurgicale de sa tunique muqueuse. Par introduction d'oléate de soude dans le duodénum elle n'obtenait du pancréas que des réactions extrêmement inconstantes, et avec quelques-uns seulement des échantillons employés; par contre l'introduction de la même substance dans la portion pylorique de l'estomac était plus fortement et plus régulièrement efficace. Quand on obtient une action sécrétoire à point de départ duodénal, cette action paraît être déterminée, au moins partiellement, par un processus hormonal, car des résultats semblables à ceux d'Anna Tonkich furent obtenus par Delezenne, Hallion et Gayet en injectant, dans une anse duodénale mise en dérivation sur la circulation carotido-jugulaire d'un perfuseur, des échantillons d'oléate d'origines diverses.

Si le point de départ intestinal d'un influx sécrétoire vagal ne doit être accepté qu'avec une certaine réserve, la même attitude expectante doit être adoptée devant les autres essais réalisés pour démontrer la mise en jeu normale du système vagal pancréatique. En s'appuyant sur le fait que nous avons rapporté plus haut, Anna Tonkich (1925) a admis

que le processus d'action des graisses et des savons pouvait naître dans l'estomac, près du pylore, et suivant elle il s'agissait là d'un processus vagal parce que le suc pancréatique obtenu était très concentré. Cependant Bylina, comme le signale Delezenne (1931, p. 309), avait vu l'ingestion de graisse produire l'effet sécrétoire chez des chiens dont il avait soumis l'estomac à un lavage par de l'eau à 70° dans le but de mortifier toute la muqueuse de cet organe.

Quant à la mise en jeu physiologique du système vagal, mentionnons des épreuves réalisées par Anna Tonkich (1924) sur ses deux chiens à muqueuse pylorique suturée, et concernant la participation éventuelle de ce système à la sécrétion psychique du pancréas. Chez l'un de ces animaux la section des vagues ne modifia pas la légère augmentation de la teneur du suc en substances azotées que déterminait la vue des aliments — phénomène pris pour critérium d'une excitation vagale — ; chez l'autre, la vue des aliments déterminait une sécrétion nette, mais la contre-épreuve, après section des vagues, ne put être faite. Ajoutons que, dans ces dernières années, on avait pensé à attribuer une mise en jeu du système vagal à des actions directes du glucose sur les centres. Nous reviendrons sur ce sujet en exposant des recherches personnelles qui s'y sont rapportées.

★
★★

Le nerf vague fournit au pancréas, d'après Pavlov, des *fibres inhibito-sécrétoires* en même temps que des fibres excito-sécrétoires.

Ce physiologiste l'a admis à la suite d'expériences de Mett (1889), jointes à celles qui avaient amené ensuite Kudrewetzky (1890) à exclure l'hypothèse d'après laquelle le vague contiendrait des fibres vasoconstrictives.

Nous croyons avoir démontré expérimentalement (1933, a et b), au cours d'une série de recherches récemment confirmées par Hermann (1933), que l'opinion de Pavlov n'était pas soutenable.

Anrep (1914) interpréta autrement les phénomènes qui avaient été rapportés à l'intervention des fibres inhibito-sécré-

toires : il s'agirait d'un effet constricteur de l'excitation du vague sur les canaux excréteurs, phénomène dont résulterait un arrêt d'écoulement. Cette manière de voir a été adoptée par Babkin et ses élèves et certaines expériences de Korovitsky (1923) ont paru propres à la corroborer. Cette question est une de celles que nous avons personnellement étudiées ; elle sera traitée avec quelque détail dans le chapitre où nous l'envisagerons spécialement.

Ainsi, *nos connaissances sur le rôle joué par le vague dans la sécrétion pancréatique ont beaucoup fluctué*, depuis que les travaux de Pavlov en ont fait, il y aura bientôt cinquante ans, une notion classique. Alors que ce nerf avait été d'abord considéré comme le seul agent déterminant de la sécrétion, *certain ont élevé des doutes sur son intervention dans les conditions physiologiques de la digestion, et ceux qui l'admettent la limitent aujourd'hui à une action « trophique »* modifiant simplement la teneur globale du suc en extrait sec et corrélativement en ferments d'après la nature de l'aliment ingéré, *et à une action fréno-sécrétoire* dont les mécanismes restent discutés.

Nous avons repris l'étude de cette question sur différents points ; nous exposerons dans le présent travail les résultats que nous avons obtenus et les conclusions que nous en avons inférées. Pour des raisons matérielles, qui ne nous permettaient pas de conserver des animaux porteurs d'une fistule pancréatique permanente, nous avons dû nous borner à des expériences pratiquées sur des chiens à fistule temporaire. Nous avons néanmoins récolté des données nouvelles et en avons tiré des déductions qui nous ont permis, croyons-nous, de rectifier diverses notions généralement tenues pour classiques.

RECHERCHES PERSONNELLES

PREMIÈRE PARTIE

Les particularités de caractères attribuées à la sécrétion de suc pancréatique provoquée par la stimulation des nerfs vagues

Ainsi que nous l'avons précédemment signalé, dans notre aperçu historique d'ensemble, la sécrétion de suc pancréatique qu'on avait généralement obtenue par stimulation électrique du bout périphérique du nerf vague était classiquement regardée comme se singularisant par de multiples caractères qui la faisait différer beaucoup de la sécrétion naturelle, à laquelle, par contre, la sécrétion déterminée par les injections de sécrétine ressemblait de très près.

Ces singularités peuvent être rangées sous quatre chefs :

1° *Les quantités de suc obtenues par stimulation vagale ont été, en général, assez faibles pour que certains aient pu mettre en doute l'efficacité même de cette stimulation ;*

2° *Le suc vagal ne présenterait pas, en l'absence de kinasé, l'inactivité protéolytique que Delezenne et Frouin ont montrée caractériser le suc normal ;*

3° *Surchargé de matières organiques et de ferments, le suc vagal se rapprocherait par ce caractère, ainsi que par le précédent, de certains sucs reconnus anormaux, tels que le suc de pilocarpine ;*

4° *La sécrétion vagale provoquée se signerait encore par d'autres particularités relatives à l'évolution du flux sécrétoire.*

Sans parler, pour le moment, de cette dernière catégorie de particularités, que nous envisagerons plus tard, notons que les trois précédentes apparaissaient en général comme bien caractérisées.

1° *Médiocre abondance des sécrétions obtenues par stimulation des vagues.* — Les sécrétions obtenues par les auteurs russes, lorsque, la muqueuse pylorique étant liée, avait été ainsi exclue, comme nous l'avons vu, l'intervention d'une émission de sécrétine consécutive à un passage de suc gastrique dans le duodénum, se comptaient par centièmes de centimètre cube, et les plus copieuses dépassaient rarement l'ordre moyen de deux gouttes par minute. Voici, à ce sujet, les chiffres que nous avons relevés dans leurs mémoires parus en langue allemande ou anglaise.

En excitant alternativement les deux vagues, chez des chiens à fistule temporaire, pendant des durées totales variant de 29 minutes à 1 h. 48, au moyen de stimulations de 3 à 5 minutes séparées par des repos équivalents, Babkin et Sawitsch (1908) ont obtenu des écoulements successifs de suc dont la vitesse moyenne maximum, calculée d'après leurs données, n'a été que de 0,09 cc. par minute.

En 1909, Babkin et Tichomirow n'obtiennent que 2 cc. de suc au cours d'une stimulation durant 3 heures : soit donc, en moyenne, 0,01 cc. par minute.

Dans les tableaux dressés par Sawitsch (1909), le flux sécrétoire maximum déterminé par la stimulation des vagues a fait progresser le suc de 36 divisions par minute, dans un tube gradué en millimètres dont le diamètre n'est pas indiqué, mais il est à noter que la sécrétion initiale (sécrétion spontanée sans excitation du nerf, après les préparations opératoires) pouvait déjà correspondre comme vitesse par minute à 14 divisions, et celle déterminée par l'introduction d'HCl dans le duodénum correspondait à 82 divisions.

Les sécrétions obtenues par Babkin en 1924 sont aussi

très faibles, la moins faible étant de 0,18 cc. en 5 minutes, soit 0,03 cc. par minute.

Rasenkow et Ptschelina, en 1931, observèrent que la progression du suc était de 4 divisions par minute lors de la stimulation des vagues chez des chiens à fistule temporaire ; le volume de ces divisions n'est pas indiqué, mais ces auteurs signalent que l'injection de sécrétine déterminait une progression de 162 divisions.

Parmi les auteurs russes, deux seulement ont pu produire par stimulation nerveuse des résultats moins précaires que ceux dont nous venons de faire le recensement. Popielski (1907), ayant totalement séparé l'estomac du duodénum par section, avait, par stimulation électrique, obtenu une sécrétion de 20 cc. en 1 h. 1/2 (ce qui fait une moyenne de 0,2 cc. par minute). Mais cette stimulation n'était pas portée sur le tronc vagal, elle était appliquée sur un nerf accompagnant les vaisseaux pancréatiques en un point avoisinant le canal de Wirsung. Nous verrons ultérieurement, en étudiant les trajets des vagues, que ce lieu se trouvait correspondre à un des trois points particuliers électivement excitable que nous avons signalés dans le pancréas, et que nous regardons comme représentant vraisemblablement des centres excito-sécrétoires périphériques.

Anna Tonkich, par la stimulation du bout périphérique du vague sectionné au cou depuis cinq à huit jours, chez deux chiens à fistules multiples et à muqueuse pylorique suturée chirurgicalement, obtint des sécrétions de 1,1 à 3 cc. en quinze minutes, soit donc au maximum de 0,2 cc. à la minute. Il est à noter que ces chiens présentaient une sécrétion spontanée de 0,4 cc. à 1 cc. dans les quinze minutes.

D'une façon générale, comme on le voit, la quantité de suc que la stimulation du vague faisait sécréter était fort médiocre.

Seuls, autant que nous sachions, Delzenne, Hallion et Gayet (1927) ont obtenu des sécrétions des plus caractérisées, atteignant trois à quatre gouttes à la minute chez des chiens à fistule temporaire qui ne présentaient pas de sécrétion

spontanée et six gouttes chez un autre qui présentait une sécrétion spontanée de deux gouttes.

2° *L'activité protéolytique spontanée des sucs de vague.*
— Dans son mémoire paru en 1894, Mett rappelle avoir signalé, en 1889, que le suc sécrété sous l'influence de la stimulation du vague digérait spontanément l'ovalbumine coagulée. Kudrewetzky confirma ces expériences de Mett. Il convient d'ajouter que leurs sucs de sécrétion spontanée présentaient, eux aussi, très fréquemment ce pouvoir protéolytique, qui était alors considéré comme une propriété du suc normal. Toutefois, en examinant le relevé des expériences de Mett, on remarque que dans l'une d'entre elles tous les sucs obtenus par stimulation du vague étaient inactifs et que, au cours de trois autres, il y en avait quatre sur dix au total qui l'étaient également.

Mett avait noté que les sucs étaient d'autant plus protéolytiques que la stimulation du vague avait été plus forte, et Kudrewetzky avait établi une relation entre le pouvoir protéolytique du suc et sa richesse en éléments solides.

Sawitsch (1909) énonça une différence formelle, au point de vue que nous considérons, entre les sucs obtenus par introduction d'HCl dans le duodénum et les sucs vagues fournis par le même animal, les premiers n'attaquant pas l'ovalbumine coagulée, que digèreraient spontanément les seconds. D'après lui, une stimulation surajoutée du vague était même capable de rendre actifs des sucs sécrétés sous l'influence du processus humoral. Cet auteur avait cependant déjà vu que l'activité protéolytique du suc de vague pouvait subir un renforcement soit par addition d'entérokinase, soit par un séjour de dix heures à l'étuve ; bien plus, il avait obtenu, par tétanisation forte et prolongée, des sucs plus fluides, sans action sur l'ovalbumine. Mais dans ses interprétations il n'en admettait pas moins que le vague, stimulé dans ses fibres trophiques, faisait sécréter un suc doué d'activité, activité que la stimulation concomitante de certaines fibres sécrétrices atténuerait ou ferait disparaître.

Cette notion de l'activité protéolytique spontanée du suc vagal est restée classique depuis lors, d'autant corroborée

qu'au surplus, par des colorations de coupes histologiques, Babkin, Rubaschkin et Sawitsch (1909) disent avoir mis en évidence que la trypsine est présente dans les canaux pancréatiques du pancréas soumis à des stimulations vagues.

3° *La composition des sucs de vague.* — Pavlov avait déjà signalé que la concentration du suc dont on provoquait l'émission par stimulation du vague était plus forte que celle du suc s'écoulant d'une fistule permanente au cours de la digestion. Il en fut de même pour les sucs de vague recueillis par d'autres et celui qu'avaient obtenu en petite quantité Babkin et Tichomirow (1909), était très épais et on le voyait se gélifier après son émission.

On peut se demander — c'est une réflexion qui vient à l'esprit — si la densité extrême de ces sucs ne tenait pas simplement à la lenteur de leur sécrétion, étant donné que Bernstein (1889), confirmé par Mazurkiewicz (1907) et d'autres auteurs, avaient noté que la concentration des sucs de fistules permanentes variait en raison inverse des vitesses de sécrétion. Mais les expériences de Babkin et Sawitsch ont mis hors de doute qu'il s'agit là d'une qualité propre à la stimulation vagale ; en effet, les sucs obtenus par processus hormonal ont, à vitesse égale, une concentration plus faible que les sucs vagues, et d'autre part une stimulation vagale, pratiquée au cours d'une sécrétion déterminée par l'introduction d'HCl dans le duodénum, double la teneur du suc en extrait sec.

Ce qui paraît anormal, c'est le taux élevé de concentration du suc de vague, puisqu'il peut être huit à dix fois plus concentré que le suc d'HCl (Babkin et Sawitsch 1908) et que jamais, ainsi que l'écrit Babkin dans son traité, on n'obtient chez des chiens à fistule permanente des sucs de concentration aussi élevée. Par contre, les concentrations des sucs de vague sont du même ordre de grandeur que celles présentées par des sucs recueillis après injection de pilocarpine.

Cette augmentation de concentration du suc vagal porte avant tout sur sa teneur en substance organique, car la te-

neur en substances minérales conserve une valeur à peu près fixe égale à celle des sucs normaux.

D'après les travaux de Babkin et Tichomirow (1909), avec la teneur en extrait sec, elle-même proportionnelle à la teneur en azote, allait de pair la teneur en trypsine totale — nous désignons ainsi le total formé par le trypsinogène ou trypsine inactive et la trypsine active — dont la mesure était donnée par le pouvoir protéolytique du suc après activation complète par l'entérokinase.

La forte concentration des sucs vagues ne resterait pas constante au cours d'une expérience et on admet, depuis les recherches de Kudrewetzky, que cette concentration diminue au cours d'excitations prolongées ou répétées.

★ ★

Pour rendre raison des différences qui s'étaient manifestées, à de multiples égards, entre le suc normal et le suc de vague, Mett (1894), Babkin et Sawitsch (1908), Sawitsch (1908), suggérèrent une conception à laquelle Babkin se rallie et qu'il expose ainsi dans son traité : la stimulation électrique du nerf mettrait en jeu une fonction qu'il exerce normalement sur les cellules glandulaires, mais cette mise en jeu expérimentale serait anormalement intensive, au point de déterminer des modifications physico-chimiques profondes du contenu cellulaire, entraînant l'activation partielle des grains de zymogène et leur expulsion dans les canaux, où passerait ainsi un suc plus ou moins protéolytique. Que la stimulation électrique à l'aide d'une bobine de Ruhmkorff, portée sur un organe ou sur le nerf qui innerve cet organe, ne s'apparente que de très loin à une excitation physiologique, il n'y a pas lieu d'en douter. Les résultats de Mett pourraient être invoqués à l'appui de cette hypothèse, cet auteur ayant vu l'activité du suc se montrer d'autant plus grande que la stimulation appliquée sur le nerf était plus forte. Mais par contre, il semble difficile de concilier l'hypothèse avec les observations de Sawitsch, qui voyait le suc devenir inactif au cours de stimulations vagues intenses et prolongées. Pour expliquer ce fait, Sawitsch supposait une intervention de

fibres sécrétrices à côté des fibres trophiques. Mais, même en admettant cette manière de voir, toute théorique qu'elle soit, on ne conçoit pas pourquoi une stimulation persistante des fibres trophiques avec un courant électrique de même nature, et ne variant que d'intensité, aurait une action opposée à celle obtenue expérimentalement en portant sur le nerf vague une stimulation plus courte et moins intense. Si l'activité du suc est due à des perturbations intracellulaires déterminées par la stimulation électrique du nerf, ces perturbations devraient augmenter quand la stimulation se prolonge. Une absence de zymogène ne saurait expliquer cette inactivité du suc au cours de stimulations prolongées, puisque, malgré la diminution de son taux de concentration, le suc de vague contient encore, dans ces cas, des quantités de ferments supérieures à celles que possèdent les sucs de sécrétine.

★★

L'attribution, à la sécrétion obtenue par excitation du vague, des singularités dont nous venons de faire mention, a eu pour conséquence, soulignons-le, de faire apparaître comme trop anormal, aux yeux de différents physiologistes, le processus sécrétoire artificiellement provoqué de cette manière pour ne pas laisser des doutes sur la probabilité de son intervention dans la sécrétion pancréatique naturelle : et ces doutes se renforcèrent lorsque fut découvert et devenu bientôt incontestable le processus sécrétoire non plus nerveux, mais humoral, qui avait pour excitant la sécrétine ; d'autant plus que la sécrétion obtenue par injection de cette substance s'avérait, contrairement à la sécrétion vagale, très similaire à la sécrétion naturelle.

Nous relevons à ce sujet la phrase suivante dans le rapport très documenté qu'écrivait H. Fredericq en 1927, sur les transmissions humorales des effets des excitations nerveuses : « Il faudrait admettre que le vague est un véritable nerf excito-sécrétoire du pancréas, ce qui, malgré l'autorité de Pavlov, reste contesté ».

D'autre part, Bayliss écrit, dans la dernière édition (1927) de ses *Principles of general Physiology* : « La sécrétion pan-

créatique n'apparaît qu'après plusieurs périodes successives de stimulation du vague et, quand elle apparaît, elle est beaucoup moins copieuse qu'après la sécrétine, et contient de la trypsine active. En présence de ce fait, il y a quelque difficulté à regarder l'action du vague comme un mode normal de production du suc, du moment que Delezenne et Frouin ont montré que le suc qui s'écoule copieusement d'une fistule pancréatique permanente pendant la digestion des aliments, chez le chien et les bovidés, est inactif tant qu'il n'a pas subi l'action de l'entérokinase ».

Delezenne en 1931, après avoir rappelé les similitudes du suc de vague avec le suc de pilocarpine, ajoute : « C'est dire qu'en fait, il ressemble aux sucs qui se sont qualifiés incontestablement comme anormaux et se distingue, au contraire, bien nettement des sucs physiologiques, dont le pouvoir digestif à l'égard de cette protéine reste nul même au bout d'un très long temps. Dès lors, si l'on admet avec certains auteurs que le vague transmet, physiologiquement, au pancréas des excitations qui contribuent à y susciter la sécrétion du suc normal, on ne saurait considérer comme parfaitement identiques à ces excitations celles qu'on provoque artificiellement par stimulation électrique du nerf ».

Il nous a paru opportun d'entreprendre de nouvelles recherches sur des notions qui, comme on le voit, ne laissent pas de demeurer troublantes ; ce sont les résultats de ces recherches que nous allons exposer d'une façon assez précise et détaillée, nous l'espérons, pour justifier des conclusions que nous croyons être dûment fondées.

Dans un premier chapitre, nous décrirons les techniques opératoires auxquels nous avons eu recours pour nos explorations de la sécrétion vagale, qui ont porté d'une part sur le pancréas *in situ*, d'autre part sur des pancréas transplantés au cou.

Les trois chapitres suivants se rapporteront aux données que nous avons recueillies sur le pancréas *in situ*, concernant l'intensité des flux sécrétoires, l'activité protéolytique des sucs obtenus, enfin leur composition quant à la teneur en extrait sec et en ferment tryptique.

Dans un cinquième chapitre, nous signalerons les résultats que nous avons observés à ces trois points de vue, en opérant sur des pancréas transplantés.

Nous relaterons dans un sixième chapitre nos observations au sujet des diverses particularités d'évolution signalées comme propres à la sécrétion pancréatique suscitée par stimulation vagale ; on verra que la plupart d'entre elles ne se sont pas manifestées dans nos expériences et qu'il n'y a pas lieu, suivant nous, de les retenir comme caractérisant spécialement l'action sécrétoire de cette stimulation.

Une particularité bien caractérisée est l'existence d'une période latente préalable relativement longue ; nous discuterons dans un septième chapitre, en nous fondant sur des investigations personnelles, certaines hypothèses émises sur le processus par lequel la phase de latence est déterminée.

CHAPITRE I

Technique opératoire

Nos expériences ont été réalisées tantôt sur le pancréas *in situ*, tantôt sur des pancréas transplantés au cou.

A. Technique opératoire des expériences sur le pancréas *in situ*

Nos expériences de cette catégorie ont été effectuées les unes sur chiens à moelle sectionnée sans anesthésie préalable, les autres sur chiens chloralosés ou sur chiens curarisés.

a) *Expériences sur chiens à moelle sectionnée*

Notre technique a peu différé de celle qu'avait établie Pavlov pour les chiens à fistule temporaire. On introduit rapidement une canule dans la trachée, puis, l'animal étant fixé sur le ventre et sa tête mise en flexion forcée, on incise longitudinalement, sur la partie postérieure du cou, la peau et les muscles jusqu'à la colonne vertébrale. La membrane occipito-atlantoïdienne est dégagée. On la sectionne dans le

sens transversal, largement, mais avec précaution, jusqu'à ce que le liquide céphalo-rachidien s'écoule. On écrase alors transversalement la moelle, de façon complète, soit avec un doigt, soit avec un instrument moussé. L'hémostase est assurée par un tampon d'amadou et la tête est mise en extension forcée. La plaie est refermée par des sutures posées sur les muscles et sur la peau. On établit la respiration artificielle. On procède à la ligature de la muqueuse pylorique, à celle du canal pancréatique accessoire, et à l'introduction d'une canule dans le canal de Wirsung. Après quoi l'abdomen est refermé. L'animal étant couché sur le côté gauche, le neuvième espace intercostal est alors incisé longitudinalement au bistouri, puis rendu largement béant par des tractions qu'on opère avec les mains. Les deux nerfs vagues sont repérés, dénudés et sectionnés aussi haut que possible sous le cœur. On s'assure qu'il ne subsiste aucun filet nerveux descendant en arrière de l'œsophage. Un fil est serré sur le bout périphérique de chacun de ces nerfs que l'on revêt d'un tampon imbibé d'eau physiologique tiède. Sur la plaie béante du thorax, on dispose des compresses humides qui la recouvrent.

Un tube de caoutchouc relie la canule pancréatique à un tube de verre par lequel s'écoulera, goutte à goutte, le suc sécrété, et qui est calibré de manière à fournir vingt-deux à vingt-cinq gouttes de suc de sécrétine par centimètre cube.

L'excitation se fait avec un courant faradique que fournit un chariot de Dubois-Reymond à trembleur et qu'un interrupteur, mu par un métronome, suspend momentanément soixante ou cent vingt fois par minute. Dans certains cas, nous avons utilisé une bobine à choes d'induction, à cadence réglable. Le courant d'accumulateurs était de quatre à six volts et l'inducteur, long de 10 cm., était enfoncé de 1 à 3 cm. dans l'induit.

On prend soin de maintenir la température de l'animal à 37° pendant toute la durée de l'expérience en le plaçant sur une table chauffante, sous des couvertures, et en chauffant l'air de la respiration artificielle ; on ne pratique la

première stimulation qu'une demi-heure après la fin de toutes les interventions préparatoires et on espace les stimulations d'une demi-heure ou davantage.

b) Expériences sur chiens chloralosés et sur chiens curarisés

D'après Babkin (1924), les animaux chloralosés se prêtent parfaitement aux recherches sur les effets sécrétoires des stimulations vagales et d'après Anrep (1914) le curare n'affecte pas l'effet sécréteur du vague. Nous avons employé la première substance en injection intraveineuse à la dose de 0 gr. 9 par kg. (dix-sept expériences) et la deuxième en injection sous-cutanée selon le procédé de Dastre * (treize expériences).

Chez les animaux ainsi traités, nous avons obtenu par stimulation du vague des sécrétions bien caractérisées, mais qui toutefois, nous n'avons pas tardé à nous en convaincre, n'atteignaient généralement pas à des maximums aussi élevés que chez les chiens à moelle coupée. Le curare s'est montré particulièrement peu favorable à l'efficacité de la stimulation vagale (il diminue considérablement les effets sécrétoires de la stimulation de ces nerfs chez des chiens à moelle coupée, alors qu'il n'empêche pas — ce qui est le cas de l'atropine — l'effet sécrétoire de la sécrétine), et, en outre, nous avons constaté qu'il avait par lui-même, ainsi que l'atropine, avant que ne se manifestât son action paralysante sur les vagues, une action excito-sécrétoire directe sur le pancréas. Nous nous contentons ici de signaler ces faits que nous exposerons ultérieurement avec M. Gayet dans un travail spécial.

**B. Technique opératoire des expériences
sur des pancréas transplantés**

Pour stimuler les vagues attenant à un pancréas greffé au cou, la technique que nous avons utilisée se rapproche de celle dite du « pancréas au cou », dont Delezenne, Hallion et Gayet avaient donné une démonstration à la Réunion des

* Le curare que nous avons utilisé était un échantillon remis par Claude Bernard à Pasteur.

physiologistes de langue française, à Strasbourg, en 1927. Toutefois, la nécessité où on se trouve de devoir exciter les troncs des vagues et de respecter les trajets de ces nerfs dans la musculo-séreuse du pylore — fait qui avait été signalé par Popielski et que nous avons vérifié par la suite — nous a fait recourir à des variantes opératoires que nous aurons à relater.

Préparation du chien perfuseur. — Chez le chien chloralosé qui doit servir de perfuseur, on dénude avec soin le tronc de la carotide et de la jugulaire sur toute leur longueur et, après section, l'on munit de tubes de Payr leur bout cardiaque. Ajoutons que dans certaines expériences, dont nous aurons à faire mention plus loin (p. 104), on dénude aussi sur une certaine étendue l'artère thyroïdienne supérieure, et on la prépare de manière à pouvoir y injecter une solution qu'on se propose de faire parvenir ainsi directement dans les artères de l'organe transplanté. Pour éviter une expulsion éventuelle de suc gastrique dans le duodénum et une décharge consécutive de sécrétine qui agirait sur le pancréas greffé, on lie la muqueuse pylorique du chien perfuseur. Afin de se ménager la possibilité d'éprouver la sensibilité du pancréas transplanté à une stimulation hormonale, on sépare du reste de l'intestin un segment long de 1 m. 20 environ, comprenant le duodénum et la partie supérieure du jéjunum. On pose sur le canal cholédoque une ligature au-dessous de laquelle on introduit, par une incision de ce conduit, une canule que l'on fixe par un lien et qui est enfoncée jusque dans la cavité du duodénum ; elle servira à injecter dans ce dernier, suivant une pratique recommandée par Delezenne, des solutions à éprouver ou des liquides de lavage. On fixe par un lien circulaire, dans le bout inférieur du segment intestinal, une canule de verre assez large, par laquelle on pourra évacuer à volonté son contenu.

Transplantation du pancréas avec les nerfs vagues lui attendant. — Chez un chien chloralosé sacrifié à cet effet, on prélève, en même temps que le pancréas, le segment duodénal qui lui est accolé, tout l'estomac et 5 à 6 cm. d'œsophage, en isolant cet ensemble de manière à y comprendre intégrale-

ment, à partir des branches intrathoraciques contribuant à former dans l'abdomen le vague droit et le gauche, toutes les fibres sécrétoires que ceux-ci fournissent au pancréas, à l'exception pourtant, comme des recherches personnelles nous l'ont montré (page 116), de petits filets qui se dégagent au niveau du cardia dans la direction du foie.

Pour cela, on commence par serrer un fil autour de la muqueuse pylorique, qu'on a préalablement, après incision longitudinale de 2 cm. sur la musculo-séreuse, libérée circulairement de son adhérence à celle-ci. Le canal pancréatique accessoire est lié après dénudation soigneuse, puis le canal de Wirsung est repéré. Toute la masse intestinale est rejetée hors de l'abdomen, après qu'ont été sectionnées, chacune entre deux ligatures, les artères mésentériques supérieure et



FIG. 1

Schéma d'une transplantation du pancréas au cou permettant de stimuler les fibres vagues desservant la glande.

inférieure, la veine mésentérique près de son confluent avec la veine splénique, que le duodénum a été coupé en aval du point où le pancréas s'en sépare et qu'on a déchiré le mésentère à ce niveau. On dénude ensuite le tronc porte, en sectionnant entre ligatures les vaisseaux qui vont de l'artère pancréatico-duodénale au foie. Par sections successives entre ligatures, le grand épiploon et la rate sont séparés de la grande courbure de l'estomac sans que soit altérée l'irrigation de cet organe. Le diaphragme est alors effondré, les troncs des vagues repérés et sectionnés, ainsi que l'œsophage.

Le tronc cœliaque est dénudé à son origine, une pince à pression élastique est posée sur ce vaisseau, on le sectionne ainsi que le tronc porte et, sans perdre de temps, on procède aux anastomoses carotide-tronc cœliaque, tronc porte-veine jugulaire (fig. 1). Pour assurer aux organes transplantés des conditions satisfaisantes, on les fait reposer, assez haut pour éviter une distension veineuse, sur une toile métallique garnie d'ouate. Ils baignent là dans de l'eau salée que contient une cuvette et qu'un bain-marie maintient à 38°. Le tout est recouvert d'une couche d'ouate, non figurée sur le dessin.

Nous introduisons alors une canule dans le canal de Wirsung et cette canule était reliée à un compte-gouttes identique à celui que nous avons utilisé pour compter les gouttes de suc émis par le pancréas *in situ*.

Nous laissons alors s'écouler vingt à quarante minutes avant de procéder aux stimulations des vagues, afin de laisser la glande se reposer du traumatisme qu'elle venait de subir.

Les stimulations étaient faites sur le tronc des vagues, le long du segment d'œsophage transplanté, avec les mêmes appareils et des courants de mêmes caractéristiques que dans les expériences où, le pancréas étant *in situ*, nous stimulons les vagues dans le thorax.

La température de l'animal perfuseur était maintenue à 37° pendant toute l'expérience.

CHAPITRE II

L'intensité des flux sécrétoires

Dès 1928, en stimulant des troncs de nerfs vagues appartenant à des pancréas transplantés au cou, nous avons observé des effets sécrétoires non seulement très nets, mais remarquablement accusés, des sécrétions de sept à huit gouttes par minute nous étant fournies par des glandes qui, au repos, n'émettaient pas plus d'une goutte toutes les quatre minutes.

Depuis lors, nous avons également poursuivi des études systématiques sur le pancréas *in situ* ; nous indiquerons les résultats que nous avons obtenus dans ces conditions. Ils nous ont démontré que, contrairement à ce que les recherches antérieures auraient donné à croire, il est possible, en stimulant les vagues, de provoquer des sécrétions aussi abondantes qu'en injectant de la sécrétine et, en outre, d'augmenter une sécrétion sécrétinique en cours. Ce sont ces résultats que nous allons exposer.

A. Effet de la stimulation intrathoracique des vagues sur un pancréas *in situ*, au repos

L'effet sécrétoire de la stimulation du vague sur le pancréas *in situ* s'est manifesté avec la plus grande netteté chez les animaux préparés comme nous l'avons dit dans le chapitre précédent.

Sur cinquante et une expériences réalisées sur chiens à moelle sectionnée, dans une seule les stimulations des vagues furent inefficaces ; trois ont donné des sécrétions qui n'atteignaient pas quatre gouttes à la minute ; dans vingt autres le maximum de sécrétion fut de quatre à dix gouttes en une minute, et dans les vingt-sept restantes, il fut de dix à vingt-sept gouttes.

Dans le tableau 1, nous donnons, en gouttes, le volume total du suc sécrété et la vitesse maximum qu'atteignaient en une minute les sécrétions les plus efficaces que nous avons obtenues en stimulant le vague droit ou le vague gauche appartenant à un pancréas *in situ* de chien à moelle sectionnée.

TABLEAU I

Date	Poids du chien (en kg.)	Stim. du vague droit			Stim. du vague gauche			Stim. des 2 vagues		
		Durée de la stimul.	Vol. total de suc sécrété	Vitesse max. de la sécrétion	Durée de la stimul.	Vol. total de suc sécrété	Vitesse max. de la sécrétion	Durée de la stimul.	Vol. total de suc sécrété	Vitesse max. de la sécrétion
30 juillet 1930	33	4'	72	27	2'	38	14	2	24	11
14 janv. 1931	23,5	3'	49	17						
16 — (A)	14,5	6'	51	11						
16 — (B)	18	5'	57	12	5'	57	12			
16 — (C)	15	7'	34	6	4'	47	11			
22 avril 1932	23	3'30"	68	21	3'	51	17			
27 —	17	3'	67	20	3'	67	21			
29 — (A)	16	3'	42	14	3'	59	17			
4 mai 1932	18				3'	23	8			
4 — (A)	16,5	3'	34	10	3'	37	12			
6 — (B)	21,5				3'	45	11			
18 — (A)	20	3'30"	46	10	3'	29	7			
18 — (B)	23	3'	35	11	3'	45	11			
20 — (A)	17,5	4'	50	17	3'	53	17			
19 juillet 1932	23,5	5'	116	24	5'	81	17	5	86	17
25 — (B)	22	4'30"	51	10	5'	65	13			
25 — (A)	19	4'30"	33	8	5'	41	8			
28 — (A)	22	5'	53	10	5'	39	11			
28 — (B)	21	5'	5	17	5'	81	19	4	134	32
28 — (C)	21	4'	55	17	4'	53	14			
29 —	18	5'	30	7	5'	42	11	14	128	12
14 oct. 1932	17	12'	96	10						
17 —	23	15'	123	12						
24 —	27	8'	145	25						
28 — (A)	20	8'	115	19						
28 — (B)	16	16'	70	11						
24 nov. 1932	17	11'	112	15						

Effets sur la sécrétion du pancréas *in situ*, de la stimulation du bout périphérique du vague droit, du vague gauche ou des deux vagues. Animaux à moelle sectionnée.

Durée de la stimulation : en minutes. Volume total de suc sécrété : nombre total de gouttes recueillies pendant la stimulation et pendant les 3 à 5 minutes suivantes. Vitesse max. : nombre maximum de gouttes en une minute.

Voici maintenant un exemple montrant l'allure générale des sécrétions obtenues de cette façon.

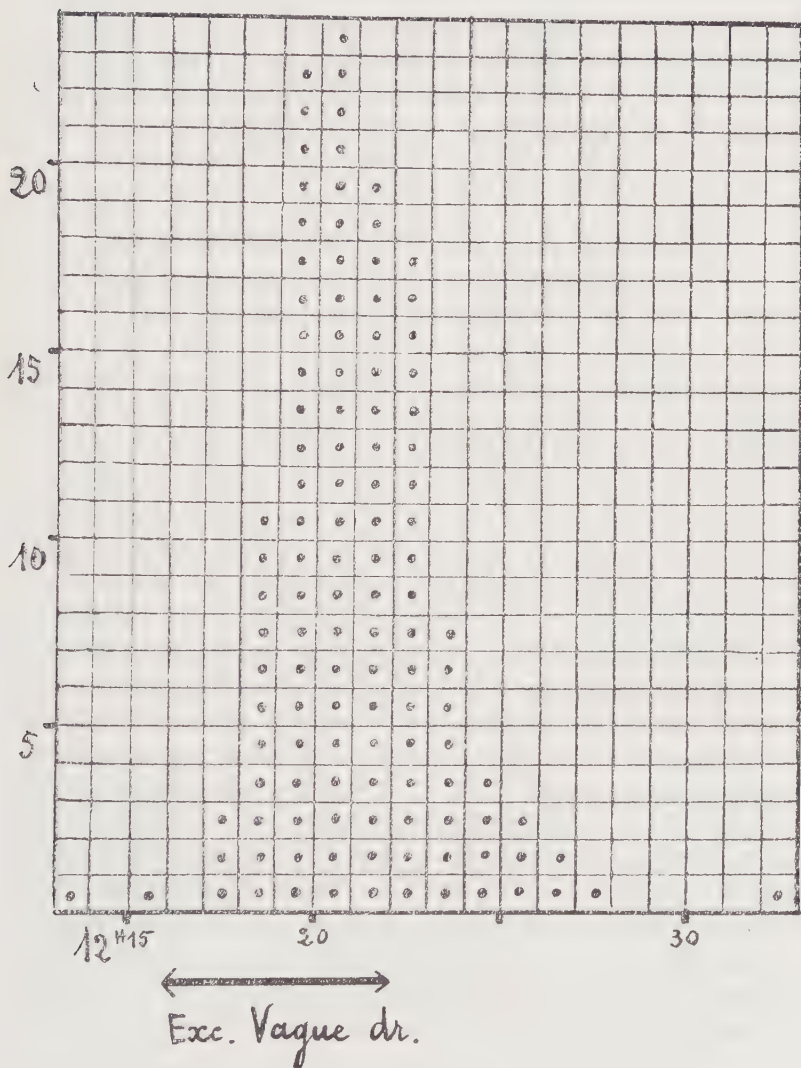


FIG. 2

Effet sécrétoire de la stimulation intrathoracique du vague droit sur le pancréas *in situ*.

Chien de 23 kgs 5 dont la moelle a été sectionnée sous le bulbe à 10 h. 45, la muqueuse pylorique liée à 11 h. 25 et les vagues sectionnés dans le thorax à 11 h. 40. Les gouttes sont figurées par des points.

210. Bien que nous ayons, comme nous venons de l'exposer, enregistré parfois des sécrétions très faibles ou même nulles en stimulant les vagues, nous apportons, croyons-nous, suffisamment de résultats fortement positifs pour démontrer avec une entière évidence que *le nerf vague apparaît apte à l'action sécrétoire, disons émissive, dans l'acceptation la plus large du terme, et dans une mesure non point modique, précaire, mais véritablement très ample.*

**B. Effet de la stimulation intrathoracique des vagues
sur un pancréas dont la sécrétion est déjà provoquée
par le processus hormonal**

Le vague s'étant montré capable de déclencher par stimulation électrique une sécrétion abondante de suc pancréatique, il nous a paru intéressant de rechercher si son action émissive, — nous entendons par là celle qui s'apprécie par le volume de suc émis, — pourrait se manifester alors que le pancréas est déjà mis en activité par stimulation sécrétoire. Cette superposition des deux processus de stimulation, l'un nerveux, l'autre hormonal, se réalise en effet, d'après les conceptions de l'Ecole russe, dans la digestion, le processus nerveux ayant pour rôle essentiel d'enrichir en matière dissoute, par action « trophique » sur la cellule glandulaire, le suc que fait s'écouler le processus hormonal par une action qui, elle, serait essentiellement « sécrétoire », disons émissive. D'après les expériences où Babkin et Sawitsch (1908) ont surajouté la stimulation nerveuse à la stimulation hormonale, l'action trophique propre au vague se témoignait par une augmentation de l'extrait sec du suc, tandis que la vitesse de sécrétion ne croissait pas et même tendait plutôt à diminuer d'après les exemples qu'ils rapportent. Nos résultats ont été tout autres à ce dernier point de vue.

Au cours de trois expériences la sécrétion pancréatique a été provoquée par des *introductions, dans le duodénum, de petites quantités d'HCl à 5 p. 1000*. Dans ces conditions, lorsque la vitesse d'écoulement du suc présentait un taux stable ou était en voie de diminution, nous avons stimulé un des vagues dans le thorax : le flux sécrétoire a doublé et

même quadruplé pendant la stimulation sans présenter, ainsi que nous l'avons vérifié (voir p. 95), de ralentissement initial. Le tableau suivant indique comparativement les vitesses maxima de sécrétion déterminées par le processus nerveux, par le processus hormonal et par la superposition des deux processus.

La figure 3 exprime graphiquement, au cours de la première de ces trois expériences, l'effet observé lors de la superposition de la stimulation des vagues à la stimulation hormonale.

TABLEAU 2

Date	Vitesse maximum de la sécrétion			
	vagale	par HCl	résiduelle avant stimul. vag	hormonale et vagale
30 juillet 1930	8	6	5	20
17 octobre 1930	4	5	3	6
24 octobre 1930	9	6	6	13

Vitesses maxima d'émission du suc (nombre maximum de gouttes en une minute) suivant que la sécrétion est sollicitée par une stimulation du vague, par une injection d'HCl dans le duodénum ou par l'addition de la première stimulation à la seconde.

Bien qu'il ne soit guère admissible de rapporter cette augmentation de sécrétion à un surcroît de sécrétine qu'émettrait l'anse duodénale sous l'influence des mouvements que provoque dans cette dernière la stimulation des vagues et d'un brassage que subit consécutivement la solution chlorhydrique dans son intérieur, nous avons cherché à lever toute cause d'erreur à ce sujet en déterminant l'excitation hormonale par *injection intraveineuse de sécrétine*, cette injection étant faite soit en une fois, mais sans brusquerie (cinq expériences), soit d'une manière prolongée et régulière (quinze expériences).

Au cours des cinq expériences comportant une seule injection de sécrétine, la stimulation intrathoracique des vagues, effectuée lorsque la sécrétion décroissait, augmentait de une fois et demie à six fois et demie le flux sécrétoire,

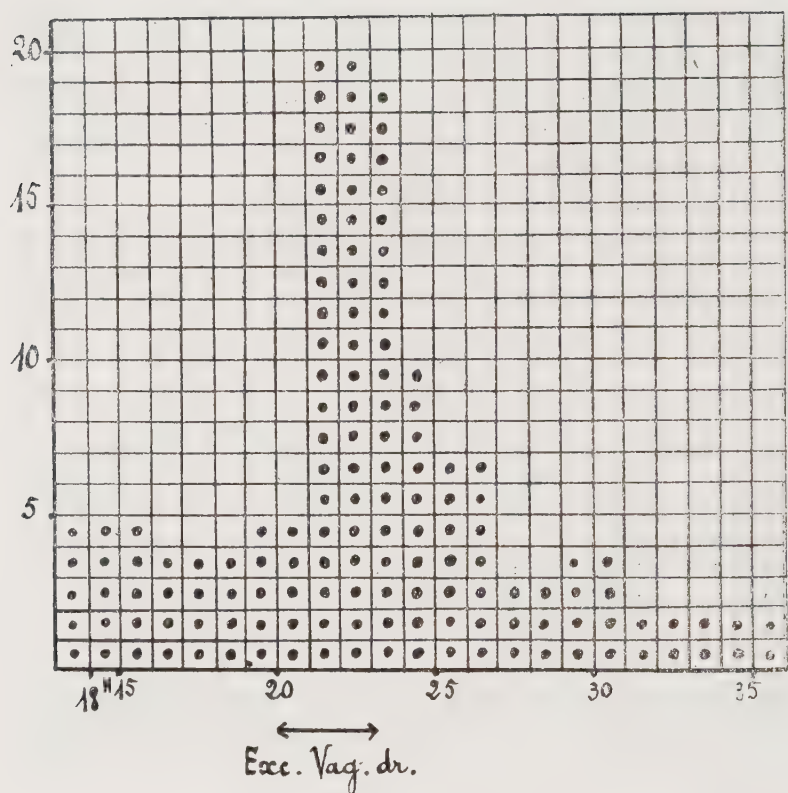


FIG. 3

Effet de la stimulation intrathoracique du vague droit sur une sécrétion pancréatique préalablement provoquée par HCl introduit dans le duodénum.

Chien de 33 kgs. dont on a sectionné la moelle à 16 h. 15 et les vagues dans le thorax à 16 h. 52. Introduction d'HCl à 5 p. 1000 dans le duodénum de 18 h. 7 à 18 h. 9. Les gouttes sont figurées par des points.

déterminant ainsi une sécrétion dont la vitesse maximum dépassait celle de la sécrétion provoquée soit par la sécrétine seule, soit par la stimulation nerveuse seule.

Voici en un tableau quelques-uns des résultats de ces cinq expériences, et en graphique ceux de l'expérience IV.

TABLEAU 3.

Nos des expér.	Date	Vitesse maximum de la sécrétion			
		vagale	sécrétinique	résiduelle avant la stimulation vagale	sécrétinique et vagale superposées
I	30 juill. 1931	9	6	4	9
II	16 janv. 1931 (C)	6	4	2	6
III	17 oct. 1932 (A)	12	10	6	17
IV	17 oct. 1932 (C)	8	5	1	13
V	21 oct. 1932 (C)	7	10	6	13

Vitesses maxima d'émission du suc (nombre maximum de gouttes en une minute) suivant que la sécrétion est sollicitée par une stimulation déterminée du vague, par une injection de sécrétine ou par l'addition de la première stimulation à la seconde.

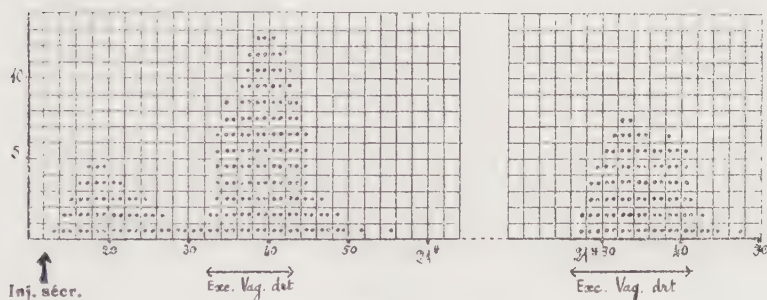


FIG. 4

Effets sur la sécrétion d'un pancréas *in situ* : 1° d'une injection de sécrétine ; 2° d'une stimulation du vague droit effectuée à la fin de la sécrétion sécrétinique préalable ; 3° de la même stimulation nerveuse répétée isolément une heure plus tard.

Chien de 18 kgs. dont on a sectionné la moelle à 17 h. 50 et les vagues dans le thorax à 18 h. 30. Les gouttes sont figurées par des points. Les extraits secs des trois sécrétions successivement obtenues sont respectivement 2,02, 3,28 et 4,6 gr. pour 100 grammes de suc.

Au cours de quinze expériences effectuées dans des des- seins divers (recherches sur les fibres inhibitrices des vagues, essais de mise en jeu du système vagal par l'intermédiaire des centres), la sécrétion pancréatique a été entretenue par une injection continue de sécrétine diluée. La stimulation des vagues, effectuée dans une période de stabilité de la sécrétion, a augmenté de deux à 7 fois la vitesse d'émission du suc.

Les résultats de huit de ces expériences sont exprimés en courbes dans la figure 23 de la page 137.

La figure 5 traduit d'une façon plus détaillée les résultats d'une autre expérience. L'effet est ici d'autant plus net que l'injection de sécrétine se trouvait entretenir avant l'excitation du vague un rythme de sécrétion bien uniforme.

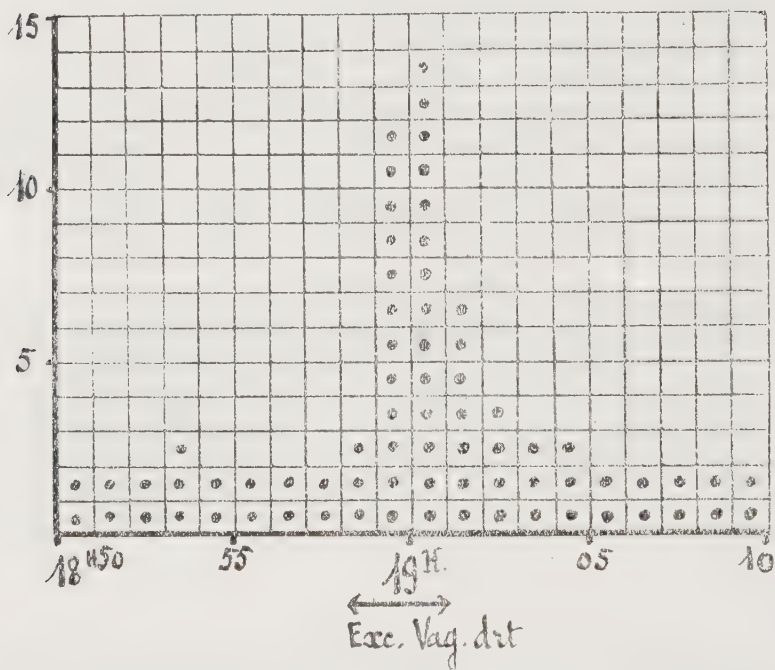


FIG. 5

Effet de la stimulation intrathoracique du vague droit sur une sécrétion pancréatique entretenue par une injection continue de sécrétine.

Chien de 13 kgs. chloralosé à 15 h. 45, dont on a sectionné les vagues dans le thorax à 16 h. 55. Les gouttes sont figurées par des points.

CONCLUSION

Concluons de ces faits que le vague est capable d'exercer sur le pancréas une action émissive très caractérisée, aussi bien lorsque l'organe est mis préalablement en activité par le processus hormonal que lorsque celui-ci n'est aucunement en jeu.

CHAPITRE III

L'inactivité protéolytique du suc vagal

Ayant obtenu, comme nous venons de le voir, en stimulant électriquement les vagues, des sécrétions s'apparentant par leur abondance aux sécrétions normales, nous avons examiné nos sucs au point de vue de l'activité protéolytique spontanée, qui, d'après l'Ecole russe, caractérisait en général les sucs dont l'émission était provoquée de cette façon. Cette activité, contrastant avec l'inactivité reconnue depuis Delezenne et Frouin au suc normal, ayant, nous l'avons dit, rendu douteuse et même improbable aux yeux de maints physiologistes l'aptitude du vague à intervenir dans la sécrétion pancréatique naturelle, il nous avait paru intéressant de poursuivre une enquête méthodique à ce sujet.

Cette enquête a comporté dix-neuf expériences, dont seize sur chiens à moelle sectionnée et trois sur chiens chloralosés. Nous y avons pris des précautions d'asepsie rigoureuses pour l'obtention du suc : une canule pancréatique stérilisée était aseptiquement introduite dans le canal de Wirsung et les gouttes de suc, comptées à leur émission, étaient directement recueillies dans des tubes à essai stériles, entourés de glace.

Afin de pouvoir comparer entre eux les sucs de vague et les sucs de sécrétine au cours d'une même expérience, nous injections à l'animal, pour obtenir ces derniers, de la sécrétine préparée suivant la technique de Bayliss et Starling améliorée par Delezenne (1). Nous injections la solution de sécrétine en quantité variable (entre 1 et 2 cc.) suivant l'intensité de la réponse sécrétoire à la stimulation du vague, de façon

(1) Le duodénum et le jéjunum (sur une longueur de 80 cm. environ à partir du pylore), prélevés sur un chien à jeun depuis 24 heures et tué par saignée, sont immédiatement lavés par un filet d'eau courante. Très rapidement l'intestin est incisé longitudinalement, la muqueuse est asséchée au papier filtre, décollée au couteau et immédiatement plongée dans un volume de solution d'HCl à 4 p. 1000 égal à 4 fois le volume de la muqueuse. Le mélange est chauffé à feu vif jusqu'à ébullition, en même temps qu'avec des ciseaux on fragmente la muqueuse. Dès que l'ébullition se produit on neutralise exactement à l'aide d'une solution de CO_3Na^2 à 10 p. 100. Le mélange est alors refroidi, filtré, et le filtrat passé sur bougie Chamberland L3.

à confronter des sécrétions sécrétiniques et vagues présentant à peu près la même vitesse d'écoulement. Ces injections étaient effectuées très lentement, afin d'éviter des chutes de pression sanguine. Nous prenions toujours soin de rejeter les vingt à vingt-cinq premières gouttes de chaque sécrétion, car elles risquent, lors de la première sécrétion, d'être souillées par du sang, ou par du suc intestinal ayant reflué dans le canal pancréatique pendant sa dénudation, et il est à craindre, lors d'une sécrétion ultérieure, qu'elles contiennent du suc appartenant à la fin de la sécrétion précédemment provoquée.

Rappelons que Delezenne a défini l'inactivité protéolytique du suc pancréatique normal par les deux caractères suivants : 1° L'absence de pouvoir protéolytique appréciable, au moins pendant huit heures, temps normal de la digestion ; 2° Le degré peu marqué du pouvoir protéolytique qui peut se manifester tardivement. Nous avons examiné nos sucs à ce double point de vue.

A. Technique de recherche de l'activité protéolytique

Comme test du pouvoir protéolytique nous avons choisi la gélatine, parce qu'elle est, ainsi qu'on le sait et que l'a notamment observé Delezenne, particulièrement sensible aux actions tryptiques. Au début de nos essais nous l'avions employée de la façon suivante : une solution de gélatine à 5 p. 100 était neutralisée en présence de phénolphthaléine jusqu'à la teinte rose vif (procédé L. Hédon (1923, a) : puis, après répartition dans des tubes à essai par fractions de 5 cc., stérilisée pendant 15 minutes à 105°. Nous y ajoutions 0,2 cc. de suc pancréatique à éprouver et, après un séjour de huit heures dans l'étuve à 39°, nous prenions comme critères d'une attaque protéolytique éventuelle : 1° une décoloration de la gélatine ; 2° un retard de sa gélification par rapport à celle qui se manifestait dans un tube de gélatine témoin, c'est-à-dire sans addition de suc, l'un et l'autre tube étant plongés simultanément dans de l'eau dont la température était de 4 à 7°. Le témoin se gélifiait en deux à trois minutes et demie.

La comparaison des deux critères nous a rapidement

démontré que le second est le plus sensible ; car, s'il est assurément exact qu'un suc kinasé décolore instantanément une gélatine colorée en rose vif par la phtaléine, il n'en est pas moins vrai qu'une très faible protéolyse, alors qu'elle se traduit par un retard très notable de la gélification, peut ne pas suffire à faire virer la couleur ; cela tient à ce que le suc pancréatique dont la gélatine a été additionnée augmente, par son alcalinité propre, celle que cette gélatine possédait primitivement.

Dans nos essais ultérieurs, afin de réaliser dans nos gélatines un pH optimum pour le décèlement d'une action tryptique éventuelle, nous avons toujours employé des solutions de gélatine à 5 p. 100 neutralisée en présence de phénolphtaléine et dont la teinte rose, après stérilisation à 105°, n'était que légère.

Dans les cas où la gélification était fortement retardée ou absente, nous déterminions le degré d'hydrolyse tryptique par la méthode au formol de Sørensen (1907-1910), qui a fourni à Willstätter et Waldschmidt-Leitz (1921) des résultats équivalents à ceux qu'ils ont obtenus par leur méthode à l'alcool.

Pour cela, nous ajoutions 4 cc. de formol à 50 p. 100, neutre à la phtaléine, à 4 cc. de gélatine ayant subi l'action du suc, et nous neutralisons le mélange avec NaOH N/5 jusqu'à virage au rose vif. Par la suite, étant donné que l'addition de formol à des solutions de gélatine n'ayant subi aucune intervention fermentaire fait apparaître une acidité titrable à la soude, dont l'intensité varie avec la durée et la température de stérilisation, nous avons procédé dans chacun de nos essais au dosage témoin suivant : à 4 cc. de gélatine non additionnée de suc, mais ayant subi les mêmes manipulations que les gélatines mises en contact avec du suc (neutralisation préalable, stérilisation à 105°, séjour à l'étuve à 39°), nous ajoutions également de la solution de formol à 50 p. 100 neutre et nous neutralisons avec NaOH N/5 jusqu'à obtention de la teinte rose vif à la phtaléine. La différence entre les volumes de solution de soude consommés respectivement dans cette opération et dans celle indiquée plus haut traduit le pouvoir protéolytique du suc.

Une sécrétion étant recueillie, nous en faisons deux portions. L'une était soumise sans délai aux épreuves que nous avons dites et on recherchait son effet protéolytique éventuel au bout de huit heures. L'autre était placée dans une glacière jusqu'au lendemain, puis, pendant vingt-quatre heures, dans une étuve à 39°, température particulièrement propice au développement d'un processus d'auto-activation : alors seulement elle était soumise aux mêmes épreuves que la première portion.

B. Résultats. — Avant de résumer l'ensemble des résultats obtenus et d'en commenter la signification, nous présentons en tableaux, à titre d'exemples, les données que nous avons relevées dans un certain nombre de nos expériences. On y trouve, au sujet des sucs examinés (sucs de sécrétine S, et sucs vagues X) leur vitesse maximum de sécrétion en une minute, leur teneur en extrait sec et enfin les constatations relatives à leur activité protéolytique : 1° à l'état frais, d'après le retard de gélification : 2° après incubation pendant vingt-quatre heures à 39°, d'après le retard de gélification et d'après l'action protéolytique traduite par l'acidité engendrée.

1° *L'épreuve du pouvoir protéolytique sur le suc
fraîchement émis*

A la façon du suc normal, nos sucs d'excitation vagale se sont montrés inactifs, ce terme signifiant, comme l'a précisé Delezenne, que le suc pancréatique tel quel, contrairement à son comportement après addition de kinase, reste au bout de huit heures, durée physiologique de la digestion intestinale, sensiblement dépourvu d'activité tryptique. En effet, malgré la sensibilité du test, l'action tryptique observée par nous a été nulle ou très faible. Les quarante-deux sécrétions vagues que nous avons obtenues au cours de dix-neuf expériences, nous ont fourni les résultats suivants quant à l'épreuve de gélification : avec quatorze sucs aucun retard du phénomène ; avec les vingt-huit autres, retard de une à trois minutes pour vingt et un d'entre eux, de quatre à six minutes pour les sept restants. Ajoutons que dans un quart des cas environ, nous

TABLEAU 4

Nos des exp.	Date	Heure	Sorte de suc	Vitesse de sécrétion maximum	Extrait sec p. 100	Activité protéolytique du suc	
						frais	incubé
						(Retard gélif)	(Retard gélif)
		(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
I	5 oct. 1932	14 h. 47 m.	S	15	2,95	0	15"
		15 h. 24 m.	X	17	7,20	0	25"
		15 h. 59 m.	X	19	6,50	0	20"
		16 h. 30 m.	S	16	2,75	0	10"
II	28 oct. 1932 (B)	16 h. 39 m.	S	5	2,29	0	1'15
		17 h. 25 m.	X	10	5,14	0	1'45
		18 h. 05 m.	X	11	4,77	0	1'45
		18 h. 45 m.	S	8	1,67	0	1'15
III	28 oct. 1932 (A)	11 h. 05 m.	S	25	2,14	0	1'45
		11 h. 47 m.	X	14	8,59	0	2'15
		12 h. 22 m.	X	14	7,86	0	3'15
		13 h. 02 m.	S	12	2,79	0	1'15
		13 h. 46 m.	X	12	7,89	0	visqueux (1)
IV	17 oct 1932	12 h. 10 m.	X	12	6,33	3'	6'
		13 h. 12 m.	S	10	1,81	30"	2'
			<i>S bis</i>			1'	8'
		14 h.	S X	18	2,51	30"	2'
		14 h. 54 m.	X	8	3,23	30"	5'
		15 h. 38 m.	S	5	1,14	0	30"
			<i>S bis</i>			15"	5'
		16 h.	S X	13	2,32	0	2'
		16 h. 48 m.	X	8	4,84	0	5'

Constatations relatives à l'activité protéolytique de différentes sortes de sucs examinés à l'état frais ou après incubation.

a) Heure : heure à laquelle est commencée une injection de sécrétine ou une stimulation électrique vagale.

b) Sorte de suc. S : suc de sécrétine. X : suc de vague. SX : excitation simultanée par la sécrétine et par le vague. *S bis* : suc de sécrétine employé sous un volume tel que celui-ci comporte un poids d'extrait sec égal à celui de 0,2 cc. de suc vagal obtenu au cours de la première stimulation vagale.

c) Vitesse de sécrétion maximum : nombre maximum de gouttes sécrétées en une minute.

d) Extrait sec : en grammes pour 100 gr.

e) Frais : suc frais.

f) Incubé : suc incubé pendant 24 heures à 39°.

Retard gélif : retard de gélification par rapport à un tube de gélatine témoin.

(1) La gélatine est visqueuse, sans former un gel consistant.

avons examiné l'état des choses au bout de cinq heures et constaté qu'aucun indice d'action tryptique ne se manifestait à ce moment avec aucun des quarante-deux sucs.

Il résulte de ces faits, avec une entière évidence, que l'on peut obtenir expérimentalement, et de façon tout à fait courante, la sécrétion d'un suc pancréatique inactif, à son émission, aussi bien par excitation du nerf vague que par injection de sécrétine.

*2° L'épreuve du pouvoir protéolytique
après vingt-quatre heures de séjour du suc dans l'étuve à 39°*

Sur trente-quatre sucs vagues éprouvés dans ces conditions, vingt, donc la majorité, se sont comportés à la façon des sucs normaux et des sucs de sécrétine de bonne qualité. En effet, sept d'entre eux, provenant de trois expériences, se sont montrés tout à fait inactifs, et treize autres, provenant de six expériences, n'ont ralenti la gélification de la gélatine que faiblement, d'un temps n'excédant pas dix minutes. Les expériences I, II et III du tableau 4 donnent les résultats des trois premières expériences mentionnées et l'expérience IV du même tableau les résultats d'une des six autres.

Il en fut autrement, par contre, avec quatorze sucs ; ils rendirent la gélatine ingélifiable, et la détermination de la protéolyse par la méthode au formol donna les résultats que voici : par rapport à la protéolyse qu'engendraient ces sucs après addition d'entérokinase, celle qu'ils engendraient tels quels était de onze à deux fois moindre pour huit d'entre eux, provenant de trois expériences, et presque égale pour les six autres, recueillis dans trois expériences.

Ajoutons que l'incubation à 39° n'a pas abaissé appréciablement la teneur des sucs en trypsinogène ; en effet, un même suc acquérait un pouvoir protéolytique sensiblement égal par l'addition d'entérokinase, qu'il fût frais ou qu'il fût incubé.

Le tableau suivant montre, à titre d'exemples, tous les résultats relevés au cours d'une de nos expériences concernant les protéolyses déterminées par les sucs incubés et par les sucs kinasés.

TABLEAU 5

Date	Heure	Sorte de suc	Vitesse de sécrétion maximum	Extrait sec p. 100	Activité protéolytique du suc		
					frais (Retard gélif.)	incubé (Retard gélif.)	kinasé Acidité produite
31 oct. 1932	11 h. 48 m.	S	9	3,25	7'	∞	1,3
	12 h. 18 m.	X	20	5,62	1'15	∞	1,85
	13 h. 25 m.	X	25	5,49	1'15	∞	1,7
	13 h. 42 m.	S	7	2,77	1'	∞	1,2
		<i>S bis</i>			2,45	∞	1,75
	14 h. 25 m.	X	18	5,69	1'	∞	1,75

Activité protéolytique de différents sucs éprouvés à l'état frais, après incubation ou après activation par l'entérokinase.

Heure : heure à laquelle est commencée une injection de sécrétine ou une stimulation électrique vagale.

Sorte de suc. S : suc de sécrétine. X : suc de vague. SX : excitation simultanée par la sécrétine et par le vague. S bis : suc de sécrétine employé sous un volume tel que celui-ci comporte un poids d'extrait sec égal à celui de 0,2 cc. de suc vaginal obtenu au cours de la première stimulation vagale (1).

Vitesse de sécrétion maximum : nombre maximum de gouttes sécrétées en une minute.

Frais : suc frais.

Incubé : suc incubé pendant 24 heures à 39°.

Kinasé : suc additionné de macération de muqueuse intestinale.

Retard gélif : retard de gélification par rapport à un tube de gélatine témoin.

Le symbole ∞ signifie que la gélatine reste indéfiniment liquide.

Acidité produite : exprimée par le volume en cc. de Na OH N 5 nécessaire pour la neutraliser. Elle traduit la protéolyse de la gélatine. On a fait agir sur 5 cc. de gélatine à 5 0 0, rose pâle à la phthaléine, 0,2 cc. de chacun des sucs, sauf que, dans le cas auquel se rapporte la mention S bis, le suc sécrété à partir de 13 h. 42 a été employé en quantité double. Le tirage a été fait sur 4 cc. du mélange.

(1) Étant donnée l'alcalinité des sucs de sécrétine l'addition d'une forte quantité de ces sucs alcalinise les tubes de gélatine ; pour rester dans les mêmes conditions de réaction, il est nécessaire de neutraliser par une addition convenable d'HCl N/10 l'ex-cès d'alcalinité ainsi déterminé.

La signification des auto-activations éventuelles

Des auto-activations aussi fortes que celles dont nous venons de montrer un exemple ne s'observent pas, en général, avec les sucs normaux. Il convient d'en discuter la signification.

Dans l'énoncé que nous allons faire de nos constatations et des déductions qui en découlent, nous appellerons conventionnellement protéolyse vagale et protéolyse sécrétinique celles que détermineront respectivement les sucs vagues et les sucs de sécrétine. L'intensité de la protéolyse ou de l'action protéolytique sera signifiée par la grandeur de l'effet produit sur la gélatine servant de test.

1° Il s'est produit de la protéolyse non seulement avec certains sucs vagues, mais aussi avec certains sucs de sécrétine. C'est un fait dont nous aurons à tenir compte plus loin.

2° Dans nos premières expériences, nous commençons par une excitation du vague. Nous étant alors demandé si l'auto-activation des sucs de sécrétine ne serait pas conditionnée par cette excitation vagale antécédente, c'est par une injection de sécrétine que nous avons ultérieurement présumé. Aucune modification de nos résultats ne s'en est suivie.

3° D'une façon très générale, autant dire constante, la protéolyse vagale a été plus intense que la protéolyse sécrétinique.

4° L'intensité de l'action protéolytique a varié beaucoup d'une expérience à l'autre, et la variation s'est produite de façon réciproquement parallèle pour les sucs vagues et pour les sucs sécrétiens. Dans certaines expériences les sucs vagues sont inactifs ; les sucs sécrétiens le sont aussi. Dans d'autres, les sucs vagues sont légèrement actifs ; les sucs sécrétiens ne le sont pas sensiblement. Dans celles où l'activité acquise par les sucs vagues est plus élevée, l'activité des sucs de sécrétine l'est aussi, tout en restant relativement moindre, bien nettement, que celle des sucs vagues.

Nous en concluons que les facteurs d'auto-activation ont varié d'une expérience à l'autre, et cela peut-être en raison

de différences individuelles entre les animaux, mais bien plus probablement en raison de différences survenues dans les conditions expérimentales. Nous en concluons aussi, — et ceci nous semble particulièrement important au point de vue doctrinal, — que, de toute manière, il ne s'agit pas là d'un phénomène spécifiquement vagal, puisque les deux sortes de sucs se sont modifiées corrélativement.

5° Le suc vagal ne témoigne-t-il pas, néanmoins, d'une certaine spécificité en ce qu'il se montre plus intensément auto-activable que le suc sécrétinique, étant donné l'intensité de la protéolyse qu'il engendre dans la réaction par laquelle on met en évidence son degré d'auto-activation ? Nous avons examiné cette question et nous avons réalisé plusieurs fois une expérience que la réflexion suggère à son propos.

Soit un suc vagal et un suc sécrétinique obtenus dans le cours d'une même expérience. L'action protéolytique produite en huit heures sur la gélatine, après vingt-quatre heures de séjour des sucs dans l'étuve, est plus intense avec le premier suc qu'avec le second, mais l'extrait sec du premier est plus considérable que celui du second et l'on sait que la richesse en ferments, en particulier la richesse en trypsine, tant inactive qu'éventuellement activée, varie sensiblement comme la richesse en extrait sec. Ayant déterminé le taux des deux sucs en extrait sec, nous faisons agir, sur une même quantité de gélatine, des volumes de chaque suc non plus égaux, mais calculés de telle manière que l'apport d'extrait sec soit le même. Dans ce cas, leurs actions protéolytiques deviennent sensiblement équivalentes comme on l'en voit deux exemples dans le tableau 4, page 53 (sucs marqués *S bis*).

C'est donc que dans les deux sucs, après vingt-quatre heures d'étuve, le trypsinogène, la trypsine active partiellement formée et enfin les facteurs d'activation du trypsinogène pouvant intervenir pendant les huit heures que dure l'épreuve de protéolyse, devaient, sensiblement, au bout des vingt-quatre heures d'incubation précédant cette épreuve, être dans le même état et affecter les mêmes proportions réciproques. Si donc, en huit heures, le suc vagal produit des effets protéolytiques plus considérables, toutes choses égales d'ail-

leurs, que le suc sécrétinique émis dans une même expérience, ce n'est point, pensons-nous, parce que la trypsine y est plus active et le trypsinogène plus activable, par eux-mêmes ou en raison d'influences particulières qu'ils subiraient, c'est parce que le ferment, et tout d'abord le proferment dont il naît, y sont abondants, de même que la matière protéinique dont se compose principalement le résidu sec.

Après les recherches que nous venons de relater, nous croyons pouvoir formuler la conclusion suivante :

Dans un certain nombre d'expériences, les sucs de vague manifestent une action protéolytique prononcée, et parfois très énergique, dans l'épreuve qui met en évidence leur auto-activation, mais si l'on soumet à cette épreuve des sucs de sécrétine obtenus dans la même expérience, donc en des conditions expérimentales identiques, celles qui se trouvent réalisées dans une même expérience, on constate qu'avec les sucs de sécrétine, eux-mêmes, de façon parallèle, de la protéolyse se produit aussi. La protéolyse obtenue est, toutes choses égales d'ailleurs, plus intense avec le suc de vague qu'avec le suc de sécrétine, mais cela paraît tenir uniquement à une plus grande concentration en trypsinogène, donnant naissance à une plus grande quantité de trypsine active, sans qu'il soit besoin de supposer au suc de vague des qualités intrinsèques particulières quant au trypsinogène ou aux facteurs de sa transformation.

Nous voyons ici une fois de plus, à l'analyse, s'effacer ou se montrer pour le moins contestable, une certaine différence qu'on aurait pu croire exister, quant à la tendance à l'auto-activation, entre le suc vagal et le suc sécrétinique.

3° Les facteurs des auto-activations éventuelles

Quels sont les facteurs dont dépend, quand elle se produit, l'auto-activation des sucs vagues ?

Faut-il supposer que le trypsinogène, dans la sécrétion que provoque la stimulation électrique du vague, est particulièrement labile ? Sawitsch, notamment, l'a admis. D'après lui, sous l'influence d'une stimulation modérée et brève, la

trypsine serait même, d'emblée, sécrétée partiellement sous sa forme active, et cela tiendrait à une stimulation des fibres « trophiques », qui, particulièrement sensibles à cette modalité d'excitation, ne feraient sécréter qu'un suc rare et concentré, tandis qu'une stimulation forte et prolongée, en excitant surtout les fibres « sécrétoires », ferait sécréter un suc à la fois inactif et, par rapport au précédent, moins rare et moins riche en extrait sec. Il n'y a pas lieu, pensons-nous, de recourir à cette hypothèse. D'une part, comme nous l'ont montré les expériences où nous avons fait agir comparative-ment le suc vagal et le suc de sécrétine de manière à égaliser les quantités d'extrait sec, la trypsine atteint sensiblement le même taux d'activation dans l'un et dans l'autre suc. D'autre part, nous n'avons pas constaté de relation déterminée entre la richesse de différents sucs vagues en extrait sec et les résultats que nous avons obtenus dans l'épreuve de leur auto-activation ; certains de ces sucs, alors qu'ils étaient d'une concentration élevée, ne se sont auto-activés que très légèrement.

Concernant les facteurs qui interviennent, *in vitro*, pour déterminer l'auto-activation dans nos sucs vagues une fois sécrétés, et pour la hâter plus ou moins, rien ne permet de penser qu'ils diffèrent de ceux dont dépend, d'après des recherches de Delezenne et de ses élèves, l'auto-activation tardive à laquelle n'échappent pas eux-mêmes les sucs pancréatiques normaux.

On sait, par les travaux de Delezenne, que l'auto-activation est due à la formation d'une kinase autochtone aux dépens d'une prokinase contenue dans le suc pancréatique et que ce processus requiert, pour s'opérer, la présence de sels de calcium (1905). On sait aussi que l'activation peut être provoquée en présence de leucocytes par une kinase leucocytaire. Rappelons que ce physiologiste (1902) a attribué l'auto-activation anormale de quelques sucs de sécrétine (c'est le cas, ainsi qu'il l'a noté, quand on utilise une sécrétine impure, hypotensive), et celle des sucs de pilocarpine, au passage de leucocytes dans la sécrétion. Des examens histologiques ont montré des leucocytes dans les canaux pancréatiques après l'injection de pilocarpine. D'autre part, les sucs

de pilocarpine spontanément actifs contiennent de fortes doses de Ca (Pozerski, 1908), élément capable d'activer la prokinase des sucs normaux ainsi que Delezenne l'avait montré (1905).

Nous avons utilisé pour nous enquérir du rôle pouvant revenir à la prokinase et aux leucocytes la filtration sur collodion et nous l'avons appliquée comparativement aux deux sortes de sucs dont nous provoquons la sécrétion dans le cours d'une même expérience : sucs de vague et sucs de sécrétine.

Filtration sur collodion. — La filtration sur collodion élimine les leucocytes. Elle dépouille aussi le suc pancréatique, comme l'a établi Delezenne (1905), de la prokinase qu'il contient, et elle le rend ainsi inactivable par les sels de calcium. Strada, en 1912, constatait que les filtres de collodion se laissaient traverser presque intégralement par la trypsine tandis qu'ils étaient infranchissables à la kinase.

Nos filtres de collodion étaient réalisés suivant la méthode de Roux, en partant du collodion du commerce additionné de 10 0/0 d'acide acétique, cette addition ayant pour effet d'augmenter la perméabilité (Malfitano). Après les avoir lavés à l'eau distillée jusqu'à ce que la dernière eau de lavage ne fût plus acide, nous les fixions sur un cylindre de verre de diamètre adéquat. Remplis d'eau distillée, ils étaient ensuite introduits dans de larges tubes à essai contenant de l'eau distillée et dans l'orifice desquels ils étaient assujettis en position verticale au moyen d'un manchon de coton cardé. Après bouchage au coton cardé, nous stérilisions pendant vingt minutes à 105°. Au moment de l'emploi, les tubes étaient vidés et aseptiquement transportés dans un large tube à essai stérile et sec. Le suc à filtrer, prélevé avec une pipette stérile, était mis dans le sac, et la filtration se faisait sous pression, en veillant à faire passer l'air comprimé, avant son arrivée sur le suc, dans un filtre à air stérilisé. Le tube recevant le suc filtré était dans un récipient plein de glace. Notons qu'il importe de continuer la filtration jusqu'à ce que tout le suc soit écoulé, car les premières portions qui passent

TABLEAU 6

Date	Heure	Sorte de suc	Vitesse de sécrétion maximum	Extrait sec p. 100	Activité protéolytique du suc					
					frais		incubé		kinasé	
					non filtré (Retard gélif.)	filtré (Retard gélif.)	non filtré (Retard gélif.)	filtré (Retard gélif.)	non filtré Acidité produite	filtré Acidité produite
22 Nov. 1932	18 h. 34 m.	S	13	3,46	1'	0	∞	30"	1,75	1,6
	19 h. 29 m.	X	17	8,25	4'45	0	∞	30"	1,85	1,7
	20 h. 47 m.	X	14	7,60	1'15	0	∞	45"	1,95	1,45
	22 h. 08 m.	S	16	3,28	1'	15"	∞	3'15	1,65	1,25
24 Nov. 1932	10 h. 52 m.	S	14	3,77	1'35	0	∞	3'	2,15	1,75
	11 h. 51 m.	X	15	8,61	4'45	0	∞	40"	3,3	2,85
	12 h. 44 m.	S	10	10,17	1'35	0	∞	0	3,45	2,95
	13 h. 38 m.	X	10	3,14	1'15	0	∞	40"	2,2	1,8

Activité protéolytique de différents sucs, filtrés ou non, éprouvés à l'état frais, après incubation ou après activation par l'entérokinase.

Heure : heure à laquelle est commencée une injection de sérétine ou une stimulation électrique vagale.

Sorte de suc, S : suc de sérétine, X : suc de vauge.

Vitesse de sécrétion maximum : nombre maximum de gouttes sécrétées en une minute.

Extrait sec : en grammes pour 100 gr.

Frais : suc frais.

Incubé : suc incubé pendant 24 heures à 39°.

Kinasé : suc additionné de macération de muqueuse intestinale.

Non filtré : suc non soumis à une filtration à travers une membrane de collodion.

Filtré : suc filtré dès l'émission à travers une membrane de collodion.

Retard gélif : retard de gélification par rapport à un tube de gélatine témoin.

Le symbole ∞ signifie que la gélatine reste indéfiniment liquide.

Acidité produite : exprimée par le volume en cc. de NaOH N 5 nécessaire pour la neutraliser. Elle traduit la protéolyse subie par la gélatine. On a fait agir sur 5 cc. de gélatine à 5 0/0, rose pâle à la phthaléine, 0,2 cc. de chacun des sucs. Le titrage a été fait sur 4 cc. du mélange.

contiennent surtout de l'eau et des sels, la totalité des ferments ne filtre qu'ensuite.

Dans les expériences où nous avons pris soin de filtrer une portion de suc aussitôt après son émission, nous avons constaté que la portion filtrée ne manifestait plus de pouvoir protéolytique spontané. En voici deux à ce sujet (tableau 6).

Comme on le voit, la filtration sur collodion qui a pour effet d'éliminer comme facteurs d'auto-activation la prokinase ainsi que les leucocytes et la kinase leucocytaire, a sur l'auto-activation des sucs vagues la même action empêchante que sur les sucs de sécrétine. C'est encore là, entre les deux sortes de sucs, un trait commun qui les rapproche.

CONCLUSION

En conclusion, nous voyons que le suc vagal, même très concentré, se montre, à son émission, dépourvu d'activité protéolytique. Dans la majorité des cas, il conserve son inactivité première ou il ne devient que très faiblement actif. Si, toutefois, dans certaines expériences, une auto-activation assez prononcée s'y manifeste, cette anomalie ne paraît pas tenir à une labilité particulière du trypsinogène et elle semble bien devoir être attribuée aux conditions expérimentales particulièrement traumatisantes nécessitées pour l'obtention du suc vagal.

Le suc vagal possède donc les deux propriétés qui, d'après Delezenne, définissent l'inactivité protéolytique du suc normal. Par là, se trouve définitivement infirmé, croyons-nous, un des arguments des plus importants qu'on avait fait valoir pour mettre en doute la vraisemblance d'une participation du vague, en ce qui regarde le pancréas, au processus sécrétoire normal.

CHAPITRE IV

Composition du suc vagal

Depuis les premières recherches des physiologistes russes sur le suc vagal, on savait que ce liquide se signalait, au point de vue de sa composition, par deux caractères. C'était une grande richesse en extrait sec, constitué principalement par des protéines ; c'était aussi, corrélativement, une grande richesse en ferments, qui se témoignait notamment par une haute teneur en trypsine totale, si l'on désigne ainsi la somme formée par le trypsinogène et la trypsine active qui était censée, avant les travaux de Delezenne et Frouin, être sécrétée d'emblée en proportion plus ou moins grande.

Nos sucs vagues s'étant signalés par leur abondance, il importait de rechercher d'une part leur teneur en extrait sec, d'autre part leur teneur en trypsine totale, dosée d'après leur pouvoir protéolytique maximum après activation par l'entérokinase, et de mettre ces données en regard des vitesses de sécrétion.

A. Techniques de détermination de l'extrait sec et du pouvoir protéolytique total

1° *Détermination des extraits secs.* — Nous desséchions à 100°, jusqu'à poids constant, un poids déterminé de suc, fraîchement émis, pesé très exactement. Les pourcentages que nous donnons se rapportent à 100 grammes de suc.

2° *Détermination du pouvoir protéolytique après activation maximum par l'entérokinase.* — Pour procéder à l'activation maximum, nous mettions les sucs (récoltés la veille et conservés à la glacière pendant la nuit) à l'étuve pendant trente minutes (temps indiqué par Willstätter et ses élèves), après les avoir additionnés d'un volume égal d'une macération chloroformée de muqueuse intestinale ne présentant pas d'activité protéolytique et filtrée sur bougie stérile (1).

(1) La muqueuse duodéno-jéjunale d'un chien à jeun, tué par saignée, est hachée aux ciseaux, puis laissée pendant 24 heures dans 5 fois son volume d'eau additionnée de 1 0/0 environ de chloroforme (Delezenne). Après centrifugation, nous avons acidifié le liquide de macération par de l'acide acétique, centrifugé à nouveau, ajouté de la soude décimormale jusqu'à pH 8, filtré sur bougie stérile et conservé à la glacière en tubes scellés.

Pour apprécier et comparer entre elles les activités protéolytiques, nous avons ajouté à 5 cc. de gélatine (à 5 0/0, rose pâle à la phtaléine, stérile, contenue dans un tube à essai), au sortir de l'étuve à 39°, soit 0,4 cc. du mélange kinasé précédent (ce qui correspondait à 0,2 cc. de suc pancréatique), soit 0,4 cc. d'une dilution de ce mélange à 1/40 (ce qui correspondait à 0,005 cc. de suc), et nous avons alors porté les tubes à 39°. Au bout d'une à huit heures, et vingt-quatre ou trente-deux heures dans la moitié des cas, nous avons évalué la protéolyse par la méthode au formol de Sørensen perfectionnée par Henriques et Gjaldbæk (1911). Nous appliquons la technique de dosage de ces derniers auteurs de la façon suivante :

Nous partons de la gélatine test, stérile, qui présente, ainsi que nous venons de le dire, une légère teinte rose à la phtaléine et qui, mise à part l'adjonction de suc, a subi les mêmes manipulations que les gélatines ayant reçu cette adjonction. D'après la quantité de soude nécessaire pour la colorer en rose vif après addition de formol dilué, nous dosons l'acidité aminée (c'est-à-dire l'acidité qui résulte du blocage des groupements aminés par le formol ajouté), dosage dont nous aurons à tenir compte par la suite.

Voici maintenant les dosages qui, après l'épreuve de l'action tryptique, nous renseignent sur les résultats de cette action. Une fois que la gélatine a subi l'action tryptique, nous dosons d'abord l'acidité libre par addition de soude jusqu'à la teinte rose pâle à la phtaléine (opération qui revient, d'après Mariens (1927), à neutraliser l'acidité polypeptidique), puis nous dosons l'acidité qui apparaît après addition de formol, et qui représente l'acidité aminée, en procédant à une nouvelle addition de soude jusqu'à la teinte rose vif. De l'acidité aminée dosée ainsi, nous retranchons l'acidité aminée qu'avait développée le formol dans la gélatine test non soumise à l'action tryptique et nous obtenons ainsi l'acidité aminée résultant uniquement de cette action et que nous pourrions appeler « acidité aminée de protéolyse. » La somme de celle-ci et de l'acidité libre représente l'« acidité totale de protéolyse. » Ces acidités étaient chiffrées respectivement par les volumes de solution de soude N/10 néces-

saires pour neutraliser, d'une part avant et d'autre part après addition de 4 cc. de formol à 50 p. 100, 4 cc. de gélatine soumise à l'action tryptique.

Nous nous dispenserons, dans les tableaux qu'on trouvera plus loin, d'indiquer nos dosages séparés d'acidité libre et d'acidité aminée parce que l'acidité totale (défalcation faite de l'acidité aminée de la gélatine test) nous a fourni sur l'action tryptique des renseignements pleinement significatifs au point de vue de la comparaison de différents suc, renseignements auxquels la détermination séparée de l'acidité avant et après addition de formol n'ajoutait rien (1). Si bien que nous avons fini d'ailleurs par ne doser que l'acidité totale produite, en effectuant l'addition de formol d'emblée suivant le mode que nous avons déjà indiqué (page 51) du chapitre précédent (2).

(1) Mais cette détermination séparée nous a permis de constater les faits suivants :

a) *L'acidité libre que déterminent au début de la protéolyse des solutions diluées de trypsine est plus forte que l'acidité aminée* (dosée après addition de formol), puis l'acidité libre augmente plus lentement que ne le fait l'acidité aminée au fur et à mesure que se poursuit l'action tryptique, de sorte que l'acidité aminée devient alors nettement supérieure à l'acidité libre ; l'emploi de très faibles quantités de trypsine (0,005 cc. de suc) nous a permis de constater tout à fait au début de la digestion (1^{re} heure) une acidité libre nette alors que l'acidité aminée n'était pas encore décelable. Mais, même avec ces solutions de trypsine très faibles, l'acidité aminée (titrée après addition de formol lorsque la neutralisation préalable de l'acidité directement titrable à la soude vient d'être effectuée), devient très vite supérieure à l'acidité libre. L'égalité des deux acidités peut se produire vers la deuxième heure avec des suc concentrés (suc de vague), ou entre la quatrième et la septième heure avec des suc moins concentrés (suc de sécrétine). Ceci nous amène à penser que les faibles dilutions de trypsine utilisées par Launoy (1918) étaient préparées à partir de trypsine très peu active, et que les solutions de gélatine n'avaient pas le pH optimum, puisque, dans ses expériences, l'égalité entre les acidités libre et aminée ne se produisait que vers la trentième heure.

b) Avec des quantités plus fortes de suc (0,15 à 0,2 cc. dans 5 cc. de gélatine à 5 p. 100) l'acidité aminée atteint très rapidement un taux très élevé. Dès la première heure de la protéolyse, elle peut atteindre des valeurs 2 à 4 fois plus fortes que celles de l'acidité libre.

Les courbes ci-jointes (fig. 6) indiquent comparativement les résultats obtenus avec 0,005 cc. et 0,2 cc. d'un même suc. Celles obtenues avec 0,2 cc. de suc sont tout à fait comparables à celles qu'a signalées L. Hédon (1923, b).

(2) Des dosages comparatifs nous ont montré que la neutralisation de l'acidité produite par le formol ajouté d'emblée à la gélatine soumise à l'action de doses quelconques de suc, nécessite une quantité de soude égale à la somme des quantités employées dans les deux titrages effectués l'un avant, l'autre après addition de formol. Ceci indique que le formol est sans action sur les substances qui déterminent l'acidité libre ; ce fait était à prévoir puisque, dans l'exemple ci-dessus, nous avons signalé la possibilité de constater que, dans des tubes soumis à l'action de faibles quantités de trypsine, le formol peut ne pas déterminer l'apparition d'une acidité appréciable lorsque l'acidité libre vient d'être neutralisée par la soude. Ainsi l'acidité libre ne serait pas due à des acides aminés.

B. Résultats de nos recherches

1° Extraits secs

a) Ainsi que l'avait précisé l'Ecole russe, les sucs de vague sont franchement plus riches en extrait sec que ceux de sécrétine.

Nos moyennes ont été, pour cent grammes de suc :

Sucs de vague, comme moyenne de trente-six déterminations : 6,52 (chiffres extrêmes 10,85 et 3,23).

Sucs de sécrétine, comme moyenne de vingt-cinq déterminations : 2,77 (chiffres extrêmes 5,25 et 0,43).

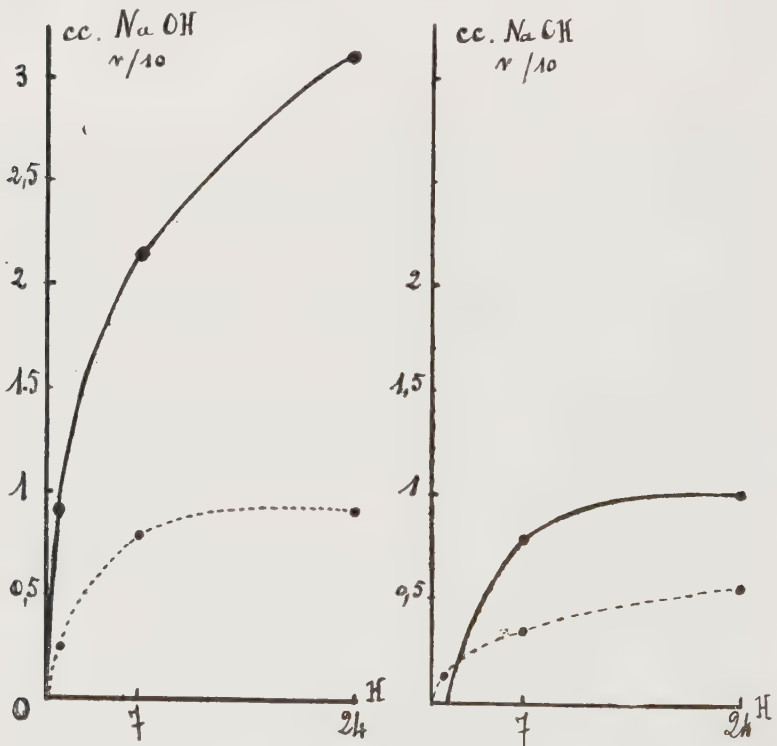


FIG. 6

Activité protéolytique de deux concentrations différentes du même suc kinasé.

En I : Courbes obtenues avec 0,2 cc. de suc.

En II : Courbes obtenues avec 0,005 cc. de suc.

—•— : Courbes d'acidité aminée.

- - - : Courbes d'acidité libre.

Voici une série d'exemples montrant bien nettement que dans une même expérience les sucs de vague sont plus concentrés que les sucs de sécrétine, même lorsqu'ils sont sécrétés à des vitesses supérieures.

TABLEAU 7

Dates	Sorte de suc	Vitesse de sécrétion maximum	Extrait sec p. 100
11 oct. 1932 (B)	X	7	7,21
	S	7	0,43
	X	6	5,18
	S	6	0,83
14 oct. 1932	X	12	5,79
	S	7	1,9
17 oct. 1932 (A)	X	10	7,12
	S	10	1,81
	X	8	3,23
	S	5	1,14
21 oct. 1932	X	11	6,47
	S	10	1,70
24 oct. 1932	X	23	7,72
	X	20	7,51
	S	13	5,38
28 oct. 1932 (A)	S	12	2,79
	X	12	7,89
28 oct. 1932 (B)	S	7	2,29
	X	10	5,19
	X	10	4,77
	S	8	1,67
31 oct. 1932	X	20	5,62
	S	7	2,77
	X	12	5,69

Extraits secs comparés des sucs de sécrétine et des sucs obtenus par stimulation des vagues. Pancréas *in situ*.

Sorte de suc. S : suc de sécrétine. X : suc de vague. Les sucs sont donnés dans l'ordre de leur obtention.

Vitesse de sécrétion maximum : nombre maximum de gouttes sécrétées en une minute.

Extrait sec : en grammes pour 100 grammes.

b) Une stimulation des vagues augmente la teneur en extrait sec des sucs de sécrétine. Cette augmentation se pro-

duit malgré l'augmentation de volume du suc émis sous l'influence de la stimulation surajoutée (tableau 8).

En même temps que les faits dont nous venons de faire mention, nos expériences nous ont permis de faire les deux observations suivantes :

1° Même avec des sécrétions présentant de grandes vitesses d'écoulement les sucs de vague restent d'une concentration élevée. Cela ressort des exemples figurés dans le tableau 7.

TABLEAU 8

Date	Sorte de suc	Vitesse de sécrétion maximum	Extrait sec p. 100
11 oct. 1932	S	6	0,83
	S X	10	2,58
17 oct. 1932 (A)	S	10	1,81
	S X	15	2,51
	S	5	1,14
	S X	9	2,32
17 oct. 1932 (B)	S	5	2,02
	S X	13	3,28

Effet émissif et trophique de la stimulation du vague surajoutée à une stimulation sécrétinique. Pancréas *in situ*.

Sorte de suc. S : suc de sécrétine. SX : excitation simultanée par la sécrétine et par le vague. Les sucs sont donnés dans l'ordre de leur obtention.

Vitesse de sécrétion maximum : nombre maximum de gouttes sécrétées en une minute.

Extrait sec : en grammes pour 100 grammes.

2° Si nous avons constaté dans la majorité des cas, comme les physiologistes de l'Ecole russe, qu'avec la répétition des stimulations la concentration des sucs vagues diminuait, nous devons ajouter qu'en laissant s'écouler un temps suffisant entre les stimulations, nous avons vu la teneur en extrait sec de nos sucs, abondamment sécrétés, rester constante et même augmenter, ainsi que cela se produisait aussi pour des sucs de sécrétine que nous faisons sécréter à des intervalles assez longs (tableau 9).

TABLEAU 9

Date	Heure	Sorte de suc	Vitesse de sécrétion maximum	Extrait sec p. 100
24 oct. 1932	11 h. 39 m.	X	23	7,42
	12 h. 11 m.	X	20	7,51
	12 h. 42 m.	X	20	8,28
31 oct. 1932	12 h. 18 m.	X	20	5,62
	13 h. 25 m.	X	25	5,49
	14 h. 25 m.	X	18	5,69

Persistance du taux initial en extrait sec des sucs obtenus au cours de stimulations successives éloignées. Pancréas *in situ*.

Heure : heure à laquelle débute la stimulation vagale.

Sorte de suc. X : suc de vague.

Vitesse de sécrétion maximum : nombre maximum de gouttes sécrétées en une minute.

Extrait sec : en grammes pour 100 grammes.

2° Pouvoir protéolytique après activation maximum par l'entérokinase

En exposant les résultats de nos recherches sur l'inactivité protéolytique du suc vagal, nous avons donné quelques chiffres exprimant, en centimètres cubes de soude N/5, le degré de la protéolyse que subissait la gélatine après huit heures de contact soit avec des sucs incubés pendant vingt-quatre heures, soit avec des sucs activés par l'entérokinase. Cette donnée nous était utile à connaître parce que c'était également après huit heures que nous relevions le degré du retard éventuel de gélification. Mais pour comparer, après addition d'entérokinase, les pouvoirs protéolytiques de différents sucs, il nous a paru nécessaire de déterminer les effets protéolytiques produits en un temps moindre, parce que, dans une action assez prolongée, ces effets tendent plus ou moins à s'égaliser, de par la loi d'action des diastases en fonction du temps, indépendamment des quantités de trypsine employées.

Aussi avons-nous comparé entre elles les protéolyses que déterminent en une heure des volumes égaux de sucs vagues et de sucs de sécrétine ajoutés après activation à de la gélatine à 5 0/0, pH 8. Dans le tableau ci-joint, qui donne des exemples de chiffres ainsi obtenus, nous indiquons les chiffres notés après des temps d'action d'une heure et de huit

TABLEAU 10

Nos des exp.	Date	Sorte desuc	Extrait sec p. 100	Quantité de suc employée	Activité protéolytique du suc d'après l'acidité produite		
					en 1 h.	en 8 h.	en 24 h.
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
I	4 Nov. 32. A	S	3,46	0,2	0,55	3,5	4,8
		X	7,54	0,2	1,3	4,3	5
		X	6	0,2	1,25	4,4	5,2
		S	3,37	0,2	0,45	2,85	4,5
II	4 Nov. 32. C	S	1,68	0,2	0,25	2,9	
		X	10,04	0,2	1	4,4	
		S	2,44	0,2	0,3	2,6	
III	17 Oct. 32. A	X	6,33	0,005	0,45		2,95
		S	1,81	0,005	0,10		2,05
		S <i>bis</i>			0,55		2,65
		S X	2,51	0,005	0,4		2,4
		X	3,23	0,005	0,45		2,55
		S	1,14	0,005	0,1		1,95
		S <i>bis</i>			0,55		2,7
		S X	2,32	0,005	0,3		2,3
		X	4,84	0,005	0,4		2,5
IV	17 Oct. 32. B	X	10,05	0,005	0,65		
		S	2,02	0,005	0,35		
		S <i>bis</i>			0,75		
		S X	3,28	0,005	0,45		
		X	4,6	0,005	0,55		
		X <i>bis</i>		0,005	0,75		
V	21 Oct. 32	X	6,47	0,005	0,35	2,1	3,45
		S	1,70	0,005	0,15	0,9	2,05
		S <i>bis</i>			0,45	2,1	3,1
		S X	1,96	0,005	0,2	1,6	2,85
		X	5,75	0,005	0,35	1,85	3,2

Activité protéolytique comparée de différents sucs kinasés.

(1) Sorte de suc. S : suc de sécrétine. X : suc de vague. SX : excitation simultanée par la sécrétine et par le vague. S *bis* ou X *bis* : sucs de sécrétine ou sucs de vague employés sous un volume tel que celui-ci comporte un poids d'extrait sec égal à celui de 0,005 cc. de suc vaginal de première stimulation. Les sucs sont donnés dans l'ordre de leur obtention.

(2) Extrait sec : en grammes pour 100 grammes.

(3) Quantité de suc employée : Volume de suc, en cc., dont on détermine l'activité protéolytique.

Acidité produite : exprimée par le volume en cc. de NaOH N/10 nécessaire pour la neutraliser. Elle traduit la protéolyse subie par la gélatine. On a fait agir sur 5 cc. de gélatine à 5 0/0, rose pâle à la phthaléine, 0,2 cc. ou 0,005 cc. de chacun des sucs, sauf que, dans les cas auxquels se rapporte la mention S *bis* et X *bis* la quantité de suc employée a été telle que nous l'avons définie ci-dessus. Le titrage a été fait sur 4 cc. du mélange.

heures — de vingt-quatre heures dans trois cas. Comme le montre le tableau, les sucs de vague activés par l'entérokinase déterminent des protéolyses plus intenses que les sucs de sécrétine également activés. C'est dire que les premiers sont plus riches en trypsine activable que les seconds. Nous voyons, en outre, que la stimulation des vagues pendant une sécrétion sécrétinique augmente l'activité protéolytique du suc de sécrétine. La figure 7 représente, en courbes, les résultats des expériences I et V du tableau 10.

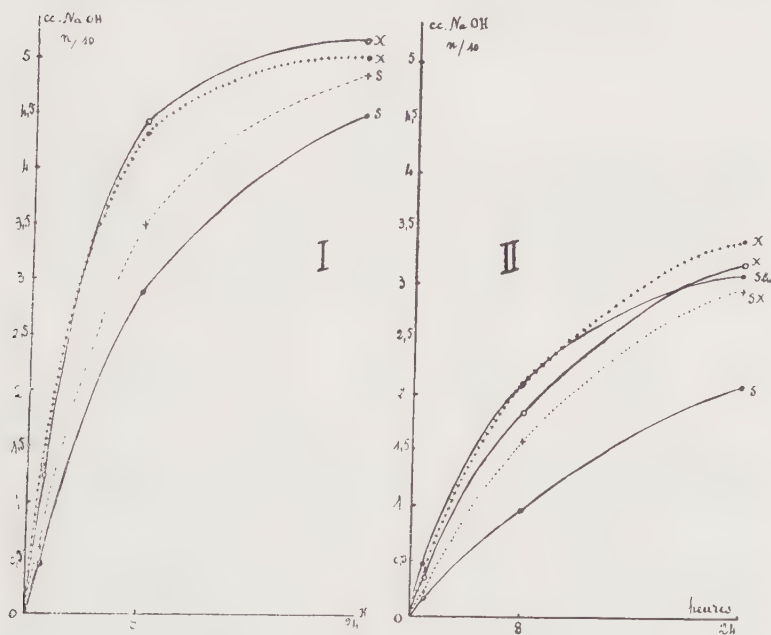


FIG. 7

Activités protéolytiques comparées de différents sucs kinasés.

En I. : Résultats obtenus avec 0,2 cc. de chacun des sucs de l'expérience I du tableau 10.

En II. Résultats obtenus avec 0,005 cc. de chacun des sucs de l'expérience V du tableau 10.

S : Suc de sécrétine.

X : Suc de vague.

SX : Excitation simultanée par la sécrétine et par le vague.

S bis : Suc de sécrétine employé sous un volume tel que celui-ci comporte un poids d'extrait sec égal à celui de 0,005 cc. de suc vaginal de première stimulation.

Chien de 23 kgs, 5 dont la moelle a été sectionnée à 10 h. 45 et les vagues à 11 h. 30.

CONCLUSION

Ces quelques essais confirment les données énoncées par l'Ecole russe, concernant la richesse relative des sucs de vague en trypsine totale.

Nous y ajoutons toutefois une précision nouvelle : si nous faisons agir comparativement, sur une même quantité de gélatine, soit des sucs de sécrétine, soit des sucs de vague, sous des volumes tels que les quantités de substances solides apportées par les sucs de deux sortes soient égales, les actions protéolytiques produites sont d'égale intensité.

CHAPITRE V

Résultats de nos expériences sur des pancréas transplantés au cou, concernant l'intensité du flux sécrétoire, l'inactivité protéolytique et la composition des sucs

I. — L'intensité des réponses sécrétoires

En faisant le relevé de cinquante-six expériences dans lesquelles furent stimulés les vagues attenant à un pancréas au cou, dans le cours de recherches diverses ne comportant pas de stimulations hormonales antécédentes, nous constatons que la vitesse de sécrétion maximum obtenue par minute dans deux d'entre elles fut de treize gouttes, dans trente-trois de treize à quatorze gouttes, dans dix-sept elle fut inférieure à quatre gouttes et dans quatre il n'y eut pas de sécrétion.

Dans le tableau ci-joint sont indiqués les poids des chiens utilisés, la durée de la stimulation la plus efficace et, en gouttes, le volume total de suc sécrété et la vitesse maximum atteinte par son écoulement en une minute au cours de cette stimulation.

Dans l'évaluation du volume total de suc sécrété, nous avons compris les gouttes de suc sécrétées pendant la stimulation et pendant les trois à cinq minutes suivantes jusqu'à réduction du rythme à une goutte par minute. Notons que,

dans les expériences mentionnées, la sécrétion, avant toute stimulation, était de l'ordre d'une goutte toutes les trois à quatre minutes environ.

TABLEAU 11

Date	Poids des chiens		Durée de la stimul.	Suc sécrété	
	Perfuseurs	Donneurs		Vol. total	Vitesse max
15 juin 1928	11,5	10	30	161	8
30 juillet 1928	19,8	14	30	229	11
8 mai 1929	19	26	5	64	13
1 ^{er} février 1929	22	14	3	25	7
13 —	26	25	3	43	13
15 —	19	19	5	23	5
27 —	13	13	5	34	9
6 mars 1929	22	10	8	63	9
8 —	15,5	11	5	22	6
10 —	16	20,5	6	31	6
17 avril 1929	21	18,5	5	23	6
19 —	25	12	5	45	12
26 —	18	15	6	35	7
23 mai 1929	19	12,5	5	34	8
29 janv. 1930	18	26	8	65	10
21 fév. 1930	20	15	10	46	7
12 mars 30 (A)	22	15	5	53	11
12 — (B)	22	18	4	45	11
22 avril 1931	16,5	23,5	30	148	7
7 nov. 1932	23	14	15	106	9
17 avril 1932	18	18	30	231	10
24 —	16	16,5	30	144	6

Sécrétions pancréatiques provoquées par stimulation des vagues attenant à des pancréas prélevés sur des chiens donneurs chloralosés, et vasculairement transplantés au cou de chiens chloralosés.

Poids des chiens : en kgs.

Durée de la stimulation : en minutes. Volume total de suc sécrété : nombre total de gouttes recueillies pendant la stimulation et pendant les 3 à 5 minutes suivantes. Vitesse max. : nombre maximum de gouttes sécrétées en une minute.

Nous reviendrons ultérieurement sur les particularités évolutives de ces sécrétions. Contentons-nous ici d'en montrer un exemple sous forme de graphique (fig. 8).

Ainsi, la stimulation des vagues attenant à un pancréas transplanté au cou détermine des effets sécrétoires qui, s'ils sont moins accusés qu'en opérant sur des pancréas in situ, sont cependant des plus nets et mettent hors de doute l'action émissive bien caractérisée du vague sur le pancréas.

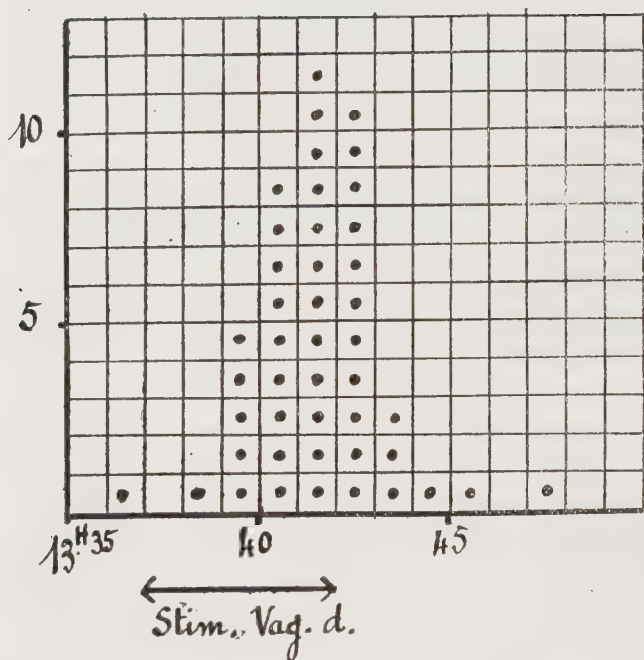


FIG. 8

Effet sécrétoire de la stimulation du vague droit attendant à un pancréas au cou.

Chien perfuseur : 25 kgs. Pancréas prélevé sur un chien de 12 kgs. Animaux chloralosés. Transplantation à 12 h. 30. Les gouttes sont figurées par des points.

II. — L'inactivité du suc vagal émis par un pancréas au cou

Nous venons de voir que la stimulation des vagues attendant à un pancréas vasculairement transplanté au cou d'un perfuseur pouvait déterminer des sécrétions abondantes de suc. Il nous a paru intéressant de déterminer les propriétés de ce suc, sécrété par une glande qui se trouvait ainsi entièrement séparée des centres nerveux, étant donnée l'insuffisance des observations faites sur le fonctionnement sécrétoire des greffes pancréatiques.

Hédon (1892), Thioloix (1895), Laguesse (1902), Lombroso (1911), Farrel et Ivy (1926), avaient vu que le suc

sécrété par un fragment de pancréas greffé sous la peau ou dans la mamelle restait doué d'action fermentaire, mais ils ne l'avaient pas examiné au point de vue de son inactivité protéolytique. Par contre, Goldstein (1929), Kochtojanz (1932), étudiant le fonctionnement d'un pancréas perfusé avec du Ringer ou du Tyrode additionné ou non de sang défibriné, obtenaient des sécrétions de suc actif à son émission.

De ces recherches, il y a lieu de rapprocher celles de Lim, Necheles et Hou (1927), constatant qu'un autre organe, l'estomac, mis en dérivation sur la circulation carotido-jugulaire, ne sécrétait plus un suc normal après ingestion d'un repas. Il ne contenait pas d'HCl libre et la teneur en HCl combiné était fortement réduite.

Nous avons réalisé quatre expériences, suivant le mode expérimental décrit précédemment et en prenant toutes précautions pour obtenir le suc aseptiquement, soit par stimulations nerveuses du pancréas transplanté, soit par injection de sécrétine à l'animal perfuseur. Six sucs ont été obtenus par stimulation des troncs des vagues, dix autres l'ont été non plus par stimulation de ces troncs, mais en posant les électrodes directement sur le pancréas en des points électivement excitable sur lesquels nous donnerons des indications ultérieurement (p. 142) ; six sucs enfin ont été obtenus par injection de sécrétine.

Nos résultats sont consignés dans le tableau 12 et l'on peut en tirer les conclusions suivantes :

1° *L'épreuve du pouvoir protéolytique sur le suc
fraîchement émis*

Les sucs nerveux aussi bien que les sucs de sécrétine, quand on les faisait agir pendant dix à onze heures sur de la gélatine neutre à la phtaléine, ou bien ne retardaient pas la gélification, ou bien ne la retardaient que de trois minutes au maximum.

TABLEAU 12

Date	Heure	Sorte de suc	Vitesse de sécrétion maximum	Extrait sec p. 100	Activité protéolytique du suc					
					frais		incubé		kinasé	
					non filtré (Retard gélif.)	filtré (Retard gélif.)	non filtré	filtré (Retard gélif.)	non filtré	filtré
7 Nov. 1933	12 h. 53 m.	S	5	2,98	0		4'		1,8	
	13 h. 56 m.	X	3	9,15	1'		7'		2,5	
	14 h. 52 m.	Pc	6	5,02	0		4'		2,1	
	15 h. 45 m.	X	5	6,20	0		6'		2,2	
10 Nov. 1933	18 h. 10 m.	S	5	2,58	30"		1'30		1,75	
	19 h. 16 m.	X	6	6,23	1'		7'		2,4	
	19 h. 57 m.	Pc	8	4,21	50"		4'		1,95	
	21 h.	Pc	7	3,41	30"		3'30		2,1	
	21 h. 36 m.	Pc	5	3,07	1'		3'30		2,1	
14 Nov. 1933	12 h. 15 m.	S	4	2,39	30"	0	4'30	0	1,35	1,2
	13 h. 53 m.	Pc	4	6,67	35"	0	15'	0	1,65	1,55
	15 h. 19 m.	Pc	4	5,42	15"	0	10'	0	1,5	1,45
	16 h. 33 m.	Pc	6	5,80	1'	0	5'	0	1,6	1,45
	18 h. 12 m.	S	10	2,36	45"	0	3'	0	1,15	1,05
	19 h. 40 m.	Pc	5	6,50	45"	0	10'	0	1,5	1,25
	13 h. 31 m.	S	19	0,88	3'	0	7'30	0	1	0,9
18 Nov. 1933	14 h. 54 m.	X	10	3,49	2'15	0	∞	0,25	1,5	1,4
	16 h. 05 m.	X	9	3,32	2'	0	∞	0,3	1,6	1,4
	17 h. 12 m.	X	9	4,38	1'20	0	∞	0,25	1,4	1,45
	18 h. 12 m.	S	10	1,06	1'15	0	8'30	0	0,95	0,85
	19 h. 18 m.	S ^{bis}	9	3,29	3'	0	∞	0,2	1,65	1,1
	20 h. 12 m.	Pc	5	3,77	2'	0	∞	0,2	1,65	1,55

Extraits secs et activités protéolytiques comparés de suc de sécrétine et de suc nerveux.

Heure : heure à laquelle est commencée une injection de sécrétine ou une stimulation électrique nerveuse.

Sorte de suc, S : suc de sécrétine, X : suc de vagne, Pc : suc obtenu par stimulation électrique directe du pancréas.

Vitesse de sécrétion maximum : nombre maximum de gouttes sécrétées en une minute.

Extrait sec : en grammes pour 100 gr.

Frais : suc frais. — Incubé : suc incubé pendant 24 heures à 39°. — Kinasé : suc additionné de macération de muqueuse intestinale. — Non filtré : non filtré sur collodion. — Filtré : suc filtré dès l'émission, sur collodion.

Retard gélif : retard de gélification par rapport à un tube de gélatine témoin. Le symbole ∞ signifie que la gélatine reste indéfiniment liquide. — Acidité produite : volume en cc. de NaOH N 5 nécessaire pour la neutraliser. Elle traduit la teneur en acide de la sécrétine. On a fait, pour la sécrétine, 0,2 cc. de chaque suc ; le titrage est fait sur 5 cc. de gélatine à 5,00 ros. par cc. à la phthaléine.

2° *L'épreuve du pouvoir protéolytique*
après vingt-quatre heures de séjour du suc dans l'étuve à 39°

Tandis qu'après un séjour de vingt-quatre heures à 39°, les sucs de sécrétine, mis en contact pendant huit heures à 39° avec de la gélatine à 5 p. 100, pH 8, ne déterminèrent qu'un faible retard de gélification (maximum 8 minutes 30), il est advenu dans une de nos expériences (expérience du 18 novembre 1932, tableau 12), que les sucs nerveux manifestèrent une auto-activation marquée, en ce qu'ils rendirent la gélatine ingélifiable. Ils n'engendrèrent toutefois, d'après les mesures d'acidité, qu'une protéolyse cinq à huit fois plus faible que celle dont ils se montraient capables une fois kinasés, et le faible degré de cette protéolyse ne résultait pas d'une diminution du pouvoir tryptique causée par leur séjour préalable dans l'étuve, car des dosages de contrôle nous ont montré que, dans le temps que durait ce séjour, leur pouvoir protéolytique ne s'affaiblissait pas. C'est d'ailleurs dans cette expérience que les sucs de sécrétine ont, de leur côté, déterminé le plus grand retard de gélification. Dans les trois autres expériences, le retard maximum de gélification des sucs nerveux incubés fut de 15 minutes.

Ajoutons que dans les expériences où nous avons filtré les sucs sur membrane de collodion (avérée fortement perméable à la trypsine ainsi qu'en témoignent les dosages rapportés), ils sont demeurés inactifs.

III. — *La composition des sucs de pancréas transplantés*

1° *Extraits secs*

La moyenne des extraits secs a été pour les sucs de vache 5,46 (chiffres extrêmes 9,15 et 3,32) ; pour les sucs de sécrétine 2,04 (chiffres extrêmes 2,98 et 0,88) ; pour les sucs d'excitation directe du pancréas aux points électifs 4,72 (chiffres extrêmes 6,67 et 3,29).

Comme avec les sucs de pancréas *in situ*, nous constatons les faits suivants :

a) Dans une même expérience, à vitesse de sécrétion égale, et même supérieure, les sucs obtenus par stimulation électrique des vagues ou des points électifs sont plus concentrés que les sucs de sécrétine.

TABEAU 13

Date	Sorte de suc	Vitesse de sécrétion maximum	Extrait sec p. 100
7 nov. 1932	S	5	2,98
	Pc	6	5,02
10 nov. 1932	S	5	2,58
	Pc	8	4,21
14 nov. 1932	S	4	2,39
	Pc	4	5,42
18 nov. 1932	X	9	3,32
	S	10	1,06

Extraits secs comparés des sucs de sécrétine et des sucs nerveux. Pancréas au cou.

Sorte de suc. S : suc de sécrétine. Pc : suc obtenu par stimulation électrique directe du pancréas en ses points électifs. X : suc de vague.

Vitesse de sécrétion maximum : nombre maximum de gouttes sécrétées en une minute.

Extrait sec : en grammes pour 100 gr.

b) La concentration des sucs vagues, sécrétés à des vitesses égales, peut diminuer au cours de l'expérience, mais si les sécrétions sont séparées par un intervalle de temps suffisant la concentration reste constante.

En voici des exemples :

TABEAU 14

Date	Heure	Sorte de suc	Vitesse de sécrétion maximum	Extrait sec p. 100
14 nov. 1932	15 h. 19 m.	Pc	4	5,42
	16 h. 33 m.	Pc	3	5,80
	19 h. 40 m.	Pc	3	6,50
18 nov. 1932	14 h. 54 m.	X	10	3,49
	16 h. 05 m.	X	9	3,32
	17 h. 12 m.	X	9	4,38

Persistance du taux initial en extrait sec dans des sucs obtenus au cours de stimulations successives pratiquées à des intervalles éloignés. Pancréas au cou.

Heure : heure à laquelle est commencée la stimulation nerveuse.

Sorte de suc. Pc : suc obtenu par stimulation électrique directe du pancréas en ses points électifs. X : suc de vague.

Vitesse de sécrétion maximum : nombre maximum de gouttes sécrétées en une minute.

Extrait sec : en grammes pour 100 gr.

2° Pouvoir protéolytique après activation maximum
par l'entérokinase

Ainsi que le montre le tableau 12, les sucs de sécrétine, additionnés de kinase, sont moins riches en trypsine que les sucs de vague pareillement kinasés. Le tableau suivant indique que les différences d'intensité des protéolyses déterminées par ces sucs sont de plus en plus faibles à mesure que la durée de l'épreuve de digestion augmente.

TABLEAU 15

Date	Sorte de suc	Extrait sec p. 100	Quantité de suc employée	Activité protéolytique du suc d'après l'acidité produite en		
				1 heure	8 heures	32 heures
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
7 nov. 1932	S	2,98	0,2	1	3,6	4,4
	X	9,15	0,2	2	5	5,4
	Pc	5,02	0,2	1,6	4,2	5
18 nov. 1932	S	0,88	0,2	0,6	2	2,8
	X	3,49	0,2	1,2	3	4,05
	X	4,38	0,2	1,4	2,8	4,05
	S	1,06	0,2	0,5	1,9	2,6
	X	3,77	0,2	1,3	3,3	4
18 nov. 1932	S	0,88	0,005	0	0,6	1,4
	X	3,49	0,005	0,10	1,05	1,55
	X	4,38	0,005	0,15	0,9	1,65
	S	1,06	0,005	0,05	0,5	1,4
	X	3,77	0,005	0,2	0,70	1,70

Activités protéolytiques comparées de différents sucs kinasés d'après l'acidité produite en 1, 8 et 32 heures.

(1) Sorte de suc. S : suc de sécrétine. X : suc de vague. Pc : suc obtenu par stimulation électrique directe du pancréas en ses points électifs. Les sucs sont donnés dans l'ordre de leur obtention.

(2) Extrait sec : en grammes pour 100 grammes.

(3) Quantité de suc employée : volume de suc, en cc., dont on détermine l'activité protéolytique.

Acidité produite : exprimée par le volume en cc. de NaOH N/10 nécessaire pour la neutraliser. Elle traduit la protéolyse de la gélatine. On fait agir sur 5 cc. de gélatine à 5 0/0, rose pâle à la phtaléine, une quantité de suc égale à celle indiquée dans la colonne (3) ; le titrage a été fait sur 4 cc. du mélange.

CONCLUSION

Nous pouvons résumer de la façon suivante l'ensemble des données que nous avons recueillies concernant les effets sécrétoires des stimulations vagales et la composition du suc sécrété par un pancréas transplanté au cou : *la sécrétion du suc vagal, aussi bien que celle du suc de sécrétine, s'est comportée dans le pancréas transplanté, et par suite radicalement éterné, comme dans un pancréas fonctionnant in situ avec toutes ses connexions circulatoires et nerveuses habituelles.*

On voit que nous avons obtenu, avec le pancréas au cou, des résultats analogues à ceux que nous a donnés le pancréas in situ et qui se trouvent ainsi corroborés ; et cette concordance contribue à montrer que la méthode des transplantations de pancréas, telle que nous l'avons pratiquée, convient à l'étude du fonctionnement exocrine aussi bien qu'à celle du fonctionnement endocrine, à condition, bien entendu, que la glande soit bien irriguée et préservée du refroidissement dans un bain d'eau physiologique à 38°.

CONCLUSION GÉNÉRALE DES QUATRE CHAPITRES PRÉCÉDENTS. — On peut brièvement résumer ainsi qu'il suit les résultats des recherches que nous avons exposées dans les quatre chapitres précédents, que ces recherches aient porté sur le pancréas *in situ* ou sur le pancréas au cou :

1° *La stimulation électrique du vague peut déterminer, couramment, des sécrétions aussi abondantes que celles dont on provoque communément l'émission par les injections de sécrétine.*

2° *Le suc vagal est émis à l'état inactif.* Il manifeste, il est vrai, dans certaines expériences, une *auto-activation* anormalement accusée, mais que, pour notre part, nous avons lieu d'attribuer aux conditions expérimentales particulièrement perturbatrices qu'il est nécessaire de réaliser pour obtenir du suc vagal par une fistule temporaire.

3° *Le suc obtenu par stimulation des vagues est toujours, même quand il est abondamment sécrété comme il le fut*

dans un grand nombre de nos expériences, *plus concentré que le suc de sécrétine.*

Des trois objections qui empêchaient d'admettre sans réserve, avec l'Ecole russe, l'intervention physiologique de ces nerfs dans le fonctionnement exocrine du pancréas, il n'en reste qu'une, en définitive, d'après les données de nos expériences, à savoir que le suc obtenu par stimulation électrique du vague se distingue du suc normal par une concentration élevée.

Mais cette donnée, considérée isolément, ne représente pas une objection valable si l'on regarde, comme le fait aujourd'hui l'Ecole russe, le mécanisme nerveux comme ne faisant que se superposer éventuellement au mécanisme hormonal, car par cette superposition, expérimentalement réalisée, on obtient, nous l'avons nous-mêmes vérifié, un suc dont la concentration, tout en étant supérieure à celle du suc sécrétinique, n'excède pas celle du suc naturel fourni par les fistules permanentes.

CHAPITRE VI

Les particularités évolutives de la réponse sécrétoire aux stimulations vagues

Dès ses premières expériences, Pavlov avait signalé que la réponse sécrétoire du pancréas aux stimulations électriques du vague présentait toute une série de particularités évolutives. Celles-ci firent l'objet d'un certain nombre de recherches de la part de ses élèves et demeurèrent classiques depuis lors. Les voici tout d'abord brièvement résumées :

Les premières stimulations sont maintes fois sans effet (Pavlov, 1888 ; Mett, 1889 ; Kudrewetzky, 1890). La sécrétion que provoquent les premières stimulations efficaces ne débute qu'à la troisième minute (Pavlov) ou même à la quatrième, à la sixième minute (Mett, Kudrewetzky) et elle ne s'accuse franchement qu'après la fin de la stimulation, pour se continuer pendant quatre à cinq minutes encore après la suspension de celle-ci. A mesure que les excitations sont répétées,

le temps de latence diminue (Pavlov, Mett, Kudrewetzky, Anrep), et l'effet sécréteur augmente. Pavlov signalait comme possibles des périodes latentes relativement courtes de quinze secondes, Anrep (1915) en a rapporté qui étaient de dix secondes et Popielski, en ayant observé qui ne duraient pas plus de trois à quatre secondes (1896-1907) a conclu que l'effet sécréteur du vague vis-à-vis du pancréas se manifeste, en pareil cas, aussi rapidement que celui de la corde du tympan vis-à-vis de la glande sous-maxillaire. Enfin, ce dernier auteur, enregistrant par un procédé photographique les niveaux du suc qu'il faisait affluer dans un tube de verre, signale que la sécrétion s'effectue par saccades.

Ces caractères, qui différençaient si nettement entre elles les réponses sécrétoires du pancréas et celles de la glande sous-maxillaire à des stimulations nerveuses, ne pouvaient manquer d'intriguer quelque peu ceux qui admettaient alors la mise en jeu de l'activité sécrétoire du pancréas par un mécanisme exclusivement nerveux tout à fait superposable au mécanisme actionnant la glande salivaire. Mais tout parut s'expliquer aisément quand Pavlov crut pouvoir conclure des expériences de Mett à l'existence, dans le vague, de fibres inhibitrices à côté des fibres sécrétoires. Les particularités de la réponse furent interprétées par la plus grande excitabilité des fibres inhibitrices aux stimulants électriques par rapport à celle des fibres sécrétoires, et aussi par la plus grande promptitude des effets inhibiteurs à s'épuiser au cours d'une stimulation et à disparaître complètement au cours de stimulations répétées. De nouvelles interprétations de ces faits surgirent, comme nous le verrons plus loin, mais les caractéristiques particulières de la réponse continuèrent à être couramment admises.

Dans l'étude que nous poursuivions concernant l'action du vague sur le pancréas, notre attention fut attirée par différentes constatations qui, concernant notamment les réponses de la glande aux premières stimulations, ne cadrèrent pas avec des données classiques.

Cela nous conduisit à examiner méthodiquement les caractères de ces réponses, d'autant plus que l'observation en avait pu être plus ou moins faussée à l'origine, par une

cause de méprise à laquelle il ne semble pas que l'on ait, dans la suite, attribué suffisamment d'importance à ce point de vue : chez les animaux sur lesquels avaient travaillé Pavlov, Mett, Kudrewetzky, l'estomac communiquait librement avec le duodénum et l'on ne trouve pas mentionné dans les travaux de Popielski et d'Anrep sur ce sujet qu'ils avaient pris la précaution d'interrompre cette communication. Si les courtes périodes latentes signalées par ces auteurs ne pouvaient relever que d'un mécanisme purement nerveux, il y a tout lieu de penser qu'un mécanisme humoral avait dû intervenir, dans une mesure indéterminée, pour modifier les caractères de la réponse sécrétoire. Aussi avons-nous cru bon de rassembler dans ce chapitre les données qui découlent de nos expériences, dans lesquelles la muqueuse pylorique avait été liée, pour fixer la physionomie réelle de la réponse sécrétoire aux stimulations vagues.

Les expériences dont nous mentionnerons les résultats au point de vue considéré sont au nombre de 137, dont 81 ont été réalisées sur des pancréas *in situ* et 56 sur des pancréas au cou. Les 81 expériences sur pancréas *in situ* en comprennent 51 où les chiens ont eu la moelle sélectionnée selon la technique rapportée plus haut et 30 autres où, sans section de la moelle, les chiens étaient simplement chloralosés (17 cas) ou curarisés (13 cas). Dans les 81 expériences, les vagues étaient stimulés dans le thorax. Pour ce qui est des 56 expériences réalisées sur des pancréas au cou, nous ne tiendrons compte que des sécrétions déterminées par des stimulations portant sur les troncs mêmes des vagues, transplantés avec la glande selon la technique décrite.

Nous examinerons successivement les effets sécrétoires de la première stimulation et leur période latente, les effets des stimulations répétées, et enfin l'allure générale des réponses sécrétoires aux stimulations vagues.

D'après la notion admise, comme nous l'avons dit, la première stimulation du vague contraste en général fortement avec les stimulations subséquentes, dans une même expérience, en ce que son effet sécrétoire est souvent nul et que quand on l'obtient, il est en général insignifiant et précédé d'une phase latente très prolongée.

A. Intensité relative de l'effet sécrétoire de la première stimulation

D'après Pavlov, Mett, Kudrewetzky, les premières stimulations étaient maintes fois sans effet, alors que la sécrétion était déclenchée par les suivantes.

Or, de l'ensemble de nos résultats une conclusion très franche s'est dégagée : *la réponse d'un pancréas se manifeste dès la première stimulation vagale*. Et cela fut d'une égale netteté pour le pancréas *in situ* et pour le pancréas au cou. Parmi les quatre-vingt-une expériences réalisées sur pancréas *in situ*, la réponse sécrétoire fut nulle dans sept expériences (un chien à moelle sélectionnée, un chien chloralosé, cinq curarisés), mais dans ces sept expériences les stimulations ultérieures restèrent non moins efficaces. Dans les cinquante-six expériences sur pancréas transplantés au cou, la même inefficacité fut observée, dans quatre expériences, lors de la première stimulation, mais aussi au cours des suivantes. *Si donc la première stimulation reste sans réponse, il ne s'agit là que de quelque phénomène contingent et il n'est permis d'en tirer aucune conclusion valable.*

B. Durée de latence de la réaction sécrétoire à la première stimulation

D'après l'Ecole russe, la sécrétion que provoquent les premières stimulations quand elles sont efficaces ne débute qu'à la troisième minute (Pavlov) ou même à la quatrième, à la sixième minute (Mett, Kudrewetzky).

Nous relatons dans le tableau ci-après les pourcentages que nous avons obtenus en classant nos constatations personnelles d'après le moment où tombe la première goutte par rapport au début de la première stimulation de l'une des vagues, dans des expériences réalisées tantôt sur des pancréas *in situ*, tantôt sur des pancréas au cou. *La période latente s'est toujours montrée notable, puisque la première goutte n'est tombée qu'au cours de la deuxième minute dans la majorité des cas.*

Nous ne méconnaissons pas que le critère choisi est assez arbitraire, puisqu'au moment où tombe la goutte, l'effet sécré-

toire du vague s'est déjà manifesté, mais c'est le critère qui est adopté pour évaluer la période latente de la sécrétion salivaire avec laquelle la sécrétion pancréatique nerveuse est particulièrement intéressante à confronter.

Nous reviendrons ultérieurement (chap. VII, p. 94), sur l'interprétation qu'il faut, selon nous, donner à cette période latente.

TABLEAU 16

Chute de la première goutte pendant :	Stimulation des vagues	
	Pancréas <i>in situ</i>	Pancréas au cou
les 15 à 30 premières secondes	1,8 %	3,2 %
les 30 à 60 — —	33,3 %	3,2 %
la 2 ^e minute	50 %	40,3 %
la 3 ^e —	10,2 %	27,4 %
la 4 ^e —	4,7 %	22,6 %
la 5 ^e —		3,2 %

Pourcentage des essais groupés d'après le moment de chute de la première goutte par rapport au début de la première stimulation portée sur l'un ou l'autre nerf vague.

Les statistiques sont établies pour le pancréas *in situ* sur 108 stimulations (dans 72 expériences), et pour le pancréas au cou sur 62 stimulations (dans 52 expériences).

C. La réponse sécrétoire aux stimulations répétées

Nous n'avons pas, dans nos expériences, recherché aussi systématiquement que l'avait fait l'Ecole russe, l'influence de la répétition de la stimulation sur l'intensité des réponses sécrétoires et la durée de la période latente. Toutefois, il nous a été possible de relever quelques expériences dans lesquelles furent répétées successivement des stimulations vagues identiques sans que le pancréas eût été stimulé entre temps par le processus hormonal ou qu'une intervention opératoire supplémentaire eût risqué de modifier les conditions initiales. Rappelons que d'ailleurs Delezenne, Hallion et Gayet, opérant sur des chiens chloralosés avant la section de la moelle, avaient noté qu'en répétant un grand nombre de

fois les stimulations l'effet sécrétoire pouvait augmenter, et qu'il existait, dans l'intervalle des stimulations, des sécrétions spontanées d'une et même deux gouttes à la minute, indiquant un résidu d'éréthisme fonctionnel pendant cet intervalle.

Nous rapporterons successivement les données que nous avons recueillies concernant l'influence de la répétition des stimulations sur l'intensité de la sécrétion et sur la durée de la période latente.

1° Influence de la répétition des stimulations sur l'intensité de la sécrétion

Nous indiquerons successivement les faits que nous avons observés sur le pancréas *in situ* et sur le pancréas au cou.

PANCRÉAS *in situ*. — Quand, en sectionnant la moelle rapidement sans anesthésie préalable, on se place dans des conditions expérimentales satisfaisantes, attestées par des effets sécréteurs abondants dès la première stimulation, *on observe, dans plus de la moitié des cas (60 0/0), un accroissement de l'effet sécréteur en réitérant les stimulations, l'accroissement maximum de la sécrétion se manifeste lors de la deuxième stimulation, rarement lors de la troisième, puis il y a rétrocession de l'effet sécrétoire.* L'accroissement lors de la deuxième stimulation est surtout net lorsque la sécrétion déclenchée par la première est de l'ordre de dix gouttes à la minute, sans que ceci constitue une règle absolue.

Voici les résultats de quelques-unes de ces expériences (tableau 17), et en courbe (fig. 9) ceux de l'expérience VIII de ce tableau.

Dans 33 0/0 des cas, les sécrétions déclenchées par les stimulations répétées restèrent égales à celle qu'avait provoquée la première stimulation, et dans 7 0/0 des cas elles lui devinrent légèrement inférieures.

b) *Quand les conditions réalisées ont été moins favorables, la répétition des stimulations a peu modifié la faible réponse sécrétoire de la première stimulation : dans douze*

TABLEAU 17

N ^{os} des exp.	Date	Vitesse maximum des sécrétions successives (en gouttes par minute)						Durée de la période latente					
		1 ^{re} stim.	2 ^e stim.	3 ^e stim.	4 ^e stim.	5 ^e stim.	6 ^e stim.	1 ^{re} stim.	2 ^e stim.	3 ^e stim.	4 ^e stim.	5 ^e stim.	6 ^e stim.
I	30 juillet 1930	8	27	19	16			2'10	1'20	1'22	45"		
II	16 janv. 1931 (B)	7	9	11				2'40	1'20	1'12			
III	16 janv. 1931 (A)	10	12	5	6			50"	59"	1'05	18"		
IV	22 avril 1932	9	21	19				1'35	50"	30"			
V	27 avril 1932	13	20	18	15	13		1'30	1'25	1'	1'	1'15	
VI	29 avril 1932 (B)	10	16	14	14	7	3	1'05	1'10	1'10	1'25	1'15	1'15
VII	20 mai 1932 (A)	11	12	17				1'43	1'30	1'			
VIII	19 juillet 1932	6	24	17	18			1'25	1'15	55"	55"		
IX	7 oct. 1932 (B)	9	18	11				4'	1'30	1'25			
X	24 oct. 1932	23	25	20	8			1'	1'	1'	1'		

Influence de la répétition des stimulations sur la vitesse de sécrétion et sur la durée de la période latente des réponses sécrétoires correspondantes. Pancréas *in situ*.

expériences, les premières stimulations ne déterminèrent que des sécrétions d'une ou deux gouttes à la minute ; dans six de ces expériences, les stimulations ultérieures ne modifièrent pas l'intensité de la réponse sécrétoire, dans trois la réponse devint moindre encore ; dans trois seulement elle fut augmentée, mais la meilleure sécrétion obtenue ne dépassa pas cinq gouttes à la minute.

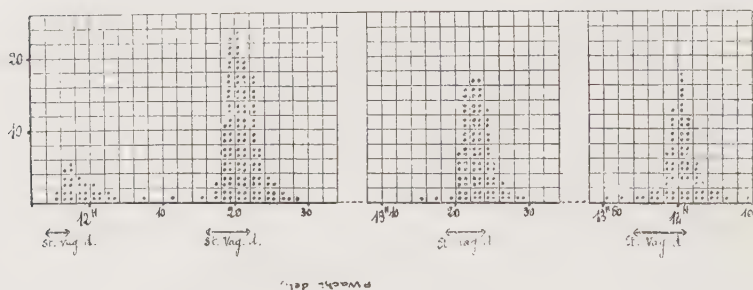


FIG. 9

Effets, sur la sécrétion d'un pancréas *in situ*, de stimulations répétées portées sur le bout périphérique du vague droit sectionné dans le thorax.

Chien de 23 kgs. 5 dont la moelle a été sectionnée à 10 h. 45 et les vagues à 11 h. 30. Les gouttes sont figurées par des points.

PANCRÉAS AU COU. — Dans les quelques cas où nous avons effectué plusieurs stimulations des vagues attendant à un pancréas au cou, sans autre intervention intercurrente, il nous a été donné d'observer des augmentations de sécrétion lors de la deuxième et même de la troisième stimulation. Toutefois, dans la majorité des expériences, la sécrétion n'augmenta pas ou même diminua.

2° Influence de la répétition des stimulations sur la durée de la période latente

Quant à la durée de la période latente des stimulations répétées, nous voyons que les pourcentages de nos essais, groupés d'après le moment de chute de la première goutte, est le suivant .

TABLEAU 18

Chute de la première goutte pendant :	Stimulation des vagues attendant au :	
	Pancréas <i>in situ</i>	Pancréas au cou
les 15 à 30 premières secondes	2,5 %	0
les 30 à 60 — —	36,6 %	25 %
la 2 ^e minute	52,5 %	44,6 %
la 3 ^e —	8,3 %	21,4 %
la 4 ^e —		7,1 %
la 5 ^e —		1,8 %

Pourcentage des essais groupés d'après le moment de chute de la première goutte par rapport au début des stimulations répétées portées sur l'un ou l'autre nerf vague.

Les statistiques sont établies pour le pancréas *in situ* sur 120 stimulations (48 expériences) et pour le pancréas au cou sur 56 stimulations (22 expériences).

La comparaison de ce tableau avec le tableau homologue de la page 85 montre que *la période latente diminue légèrement au cours des stimulations répétées*. Mais notons que *les périodes latentes inférieures à trente secondes (pancréas in situ) se rapportent à des expériences où la glande présentait une sécrétion spontanée entre les stimulations*.

D. Allure générale de la courbe des sécrétions vagues

PANCRÉAS *in situ*. — Dans l'ensemble, les courbes de sécrétion que nous avons établies se différencient de celles qu'ont décrites Pavlov et ses élèves. En effet, au lieu d'observer, comme eux, que la sécrétion ne s'accuse franchement qu'après la fin de la stimulation — phénomène que Babkin désigne sous le nom de « *Nachwirkung* » — nous avons vu la sécrétion, *sitôt après la fin de la période latente, s'accélérer régulièrement pour atteindre son maximum pendant que dure encore la stimulation, et diminuer rapidement, après la fin de cette dernière, pour reprendre au bout de trois à cinq minutes le rythme de une goutte toutes les trois ou quatre minutes qu'elle avait, en général, avant l'excitation*. Les stimulations que nous avons effectuées ont été de trois, quatre et cinq minutes, durées les plus souvent mentionnées par

l'Ecole russe. Nous avons relevé dans nos courbes le moment où se produisait la sécrétion maximum, et le tableau suivant exprime nos résultats.

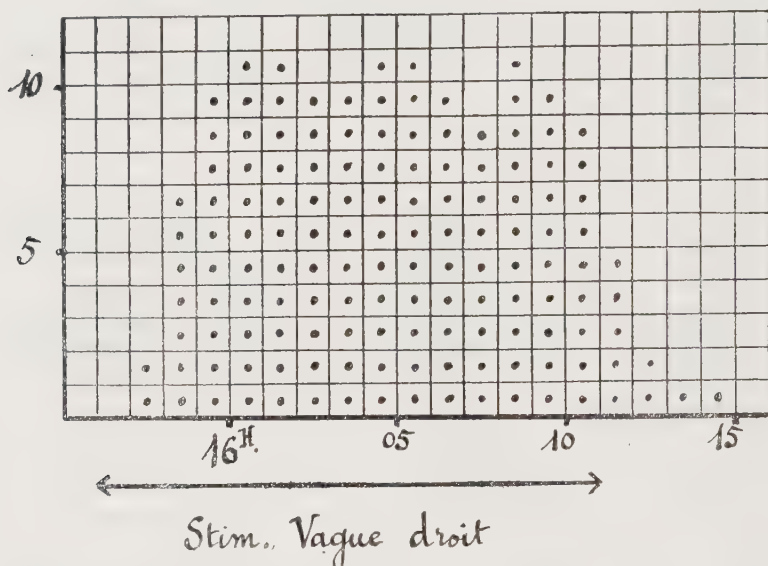


FIG. 10

Effet sur la sécrétion d'un pancréas *in situ*, de la stimulation prolongée du bout périphérique du vague droit sectionné dans le thorax.

Chien de 17 kgs. dont la moelle a été sectionnée à 13 h. 45 et les vagues à 14 h. 20. Les gouttes sont figurées par des points.

Comme on le voit, *c'est pendant la stimulation que se produisit dans la plupart des cas le maximum de la sécrétion.* Nous voyons, en effet que dans vingt-sept cas sur cent vingt-six, c'est-à-dire dans 21,4 0/0 des cas seulement, le maximum eut lieu dans la minute qui suivit la fin de la stimulation. Dans soixante-six, soit 52,4 0/0 des cas, le maximum se produisit pendant la dernière minute de la stimulation, et dans les trente-trois autres, soit 26,2 0/0, il fut atteint antérieurement.

Il y a lieu de remarquer que, dans nos essais, les courbes sécrétoires obtenues lors des stimulations répétées furent sensiblement superposables à celles obtenues au cours de la

TABLEAU 19

Période où a lieu le maximum de sécrétion :	Nombre d'essais dont la durée de stimulation a été de		
	3 minutes	4 minutes	5 minutes
2 ^e minute	1		
3 ^e minute	35	5	20
4 ^e minute	13	13	7
5 ^e minute		8	18
6 ^e minute			6

Relevé des périodes où se situe le maximum de la sécrétion obtenue au cours d'essais comportant des stimulations de trois à cinq minutes.

Chaque chiffre représente le nombre d'essais dans lesquels, avec une stimulation vagale de durée donnée (3, 4 et 5 minutes), le maximum de la sécrétion s'est situé pendant une période donnée à partir du début de la stimulation.

première stimulation : elles étaient seulement un peu plus étalées, le maximum de la sécrétion se produisant un peu plus tardivement, alors que la période latente était légèrement plus brève.

Quand, au lieu de pratiquer des stimulations brèves, n'excédant pas cinq minutes, nous avons *maintenu les stimulations sans interruption pendant dix à trente minutes*,

TABLEAU 20

Minutes successives à partir du début de la stimulation	Pourcentage des cas où le maximum de sécrétion s'est produit pendant une minute donnée après le début de la stimulation	
	1 ^{re} stimulation	2 ^e stimulation
2 ^e minute	3,2 %	
3 ^e minute	48,4 %	46,1 %
4 ^e minute	24,2 %	27,7 %
5 ^e minute	19,3 %	21,5 %
6 ^e minute	4,8 %	4,6 %

Pourcentage des cas groupés d'après le moment où se produit le maximum de la sécrétion à partir du début de la stimulation.

Les statistiques sont établies d'une part sur 62 essais de première stimulation réalisés en 46 expériences (46 portant sur le vague droit, 16 sur le vague gauche) et, d'autre part, sur 64 stimulations répétées effectuées dans 30 des 46 expériences précédentes. (Stimulations de 3 à 5 minutes.)

les courbes de sécrétion ont présenté les caractères suivants. Dans trente-neuf essais (sur quarante-sept), où la sécrétion atteignait au début six à onze gouttes à la minute, elle s'est maintenue à cette vitesse, en ne présentant que des oscillations insignifiantes, jusqu'à la fin de la stimulation (fig. 10). Dans les huit autres essais, où le flux sécrétoire s'était manifesté abondant au début (de quinze à vingt gouttes à la minute), la sécrétion ne s'est pas rigoureusement maintenue à ces taux élevés (fig. 11).

Notons qu'après la fin de ces stimulations prolongées la sécrétion cesse en trois à quatre minutes.

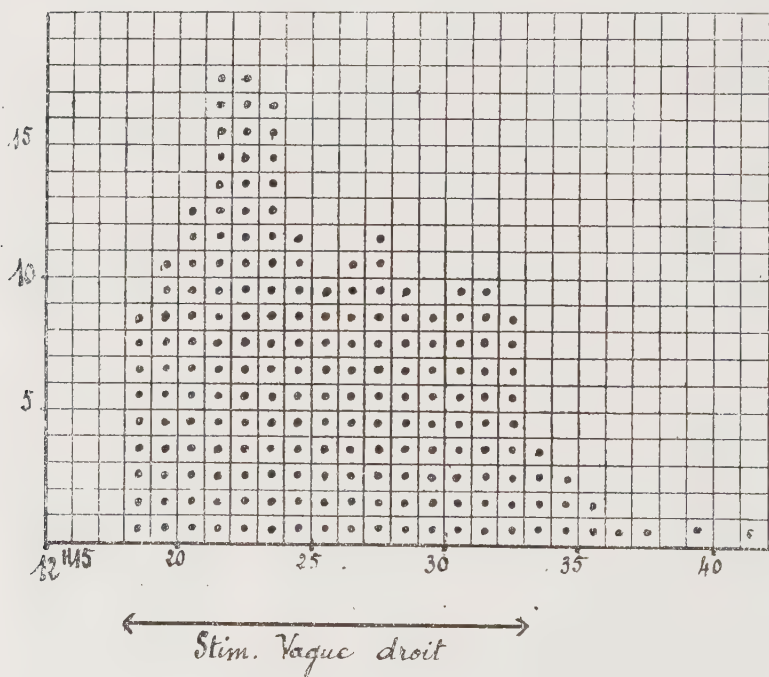


FIG. 11

Effet, sur la sécrétion d'un pancréas *in situ*, de la stimulation prolongée du bout périphérique du vague droit sectionné dans le thorax.

Chien de 23 kgs. dont la moelle a été sectionnée à 10 h. 30 et les vagues à 10 h. 55. Les gouttes sont figurées par des points.

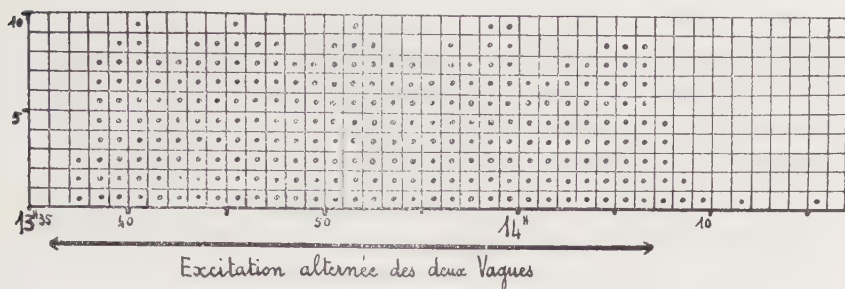


FIG. 12

Effet, sur la sécrétion, de la stimulation prolongée des vagues attendant à un pancréas au cou.

Le pancréas est prélevé sur un chien de 18 kgs. et transplanté au cou d'un chien de 18 kgs. 5. Animaux chloralosés. Transplantation à 11 h. 48.

PANCRÉAS AU COU. — *Les sécrétions obtenues en stimulant les vagues d'un pancréas au cou évoluent sensiblement comme celles des pancréas in situ ; elles en diffèrent seulement par la durée plus longue de la période latente et l'apparition plus tardive du maximum de la sécrétion.* Les pancréas au cou se sont montrés, comme les pancréas *in situ*, capables de maintenir constante l'intensité d'une réponse sécrétoire de dix gouttes environ à la minute sous l'influence d'une stimulation vagale continue et prolongée pendant trente minutes. La figure 12 représente graphiquement l'allure d'une telle sécrétion.

E. Continuité de la sécrétion

Dans certaines expériences nous avons, afin de rechercher si la sécrétion vagale se faisait réellement par saccades comme l'avait indiqué Popielski, enregistré les nombres de secondes qui séparaient les gouttes successives s'écoulant pendant la stimulation. Le procédé était évidemment moins sensible que l'enregistrement photographique employé par Popielski ; toutefois, les observations que nous avons faites à ce sujet nous autorisent, croyons-nous, à conclure que le *flux sécrétoire provoqué par la stimulation vagale est régulier*. Si parfois il apparaît discontinu, c'est que la canule pancréatique subit des déplacements sous l'influence des mouvements de tout le tractus digestif, déplacements qui provoquent des empêchements occasionnels à l'écoulement du suc. On peut

s'en convaincre en prenant soin de laisser la canule bien libre d'obéir aux déplacements que lui imposent les mouvements du duodénum, sans modifier sa position par rapport au canal pancréatique, et encore en constatant qu'un arrêt de l'écoulement, lorsqu'il se produit, est suivi, au retour de la canule à la position normale, de l'émission précipitée d'un certain nombre de gouttes, attestant une rétention antérieure et accidentelle de suc.

CONCLUSION

En résumé, de toutes les particularités qui, d'après les données jusqu'à présent classiques, singularisaient la réponse sécrétoire du pancréas aux stimulations vagues, deux seulement sont à retenir : la précession d'une période latente et son raccourcissement en même temps que l'augmentation du flux sécrétoire sous l'influence de la répétition des stimulations. Encore est-il qu'une remarque s'impose : la période latente ne dure, en général, qu'une à deux minutes ; son raccourcissement n'est que léger au cours des stimulations répétées et ne devient prononcé que dans les cas où le pancréas présente une sécrétion spontanée entre les stimulations ; enfin l'augmentation du flux ne se maintient guère après la troisième stimulation.

Ajoutons que le flux sécrétoire est régulier et que le maximum de la sécrétion se produit généralement pendant la stimulation.

Nous envisagerons dans le chapitre suivant la conception qu'on peut se faire du processus par lequel l'existence d'une longue période latente est déterminée.

CHAPITRE VII

L'interprétation de la période latente de la réponse sécrétoire à la stimulation électrique du vague

Bien que, dans nos expériences, la période latente de l'excitation sécrétoire déterminée par stimulation du vague n'ait pas atteint les durées qu'on lui avait communément

trouvées tout d'abord et se soit limitée à une ou deux minutes, encore est-il que ces chiffres sont très supérieurs à ceux qu'on relève dans l'excitation sécrétoire que produit sur la sous-maxillaire la stimulation de la corde du tympan. Pourquoi la phase de latence est-elle si prolongée dans le premier cas ? Nous avons envisagé cette question et examiné diverses théories édifiées à son sujet.

**A. L'explication de la période latente
par l'excitation de fibres vagales inhibito-sécrétoires**

L'interprétation devenue classique, qu'avaient adoptée Pavlov et son école au sujet de la période latente était la suivante comme nous l'avons mentionné dans notre aperçu historique préliminaire : quand on stimule le tronc des vagues, on met tout d'abord en jeu les filets inhibiteurs qu'ils contiennent ; ensuite seulement, l'excitabilité de ces filets étant plus prompte à s'épuiser que celle des filets sécréteurs, ceux-ci deviennent libres de manifester leur action, et c'est alors que la période de latence prend fin.

Cette hypothèse resterait séduisante si par ailleurs la mise en jeu par stimulation électrique de fibres inhibitrices centrifuges dans le nerf vague pouvait être regardée comme démontrée. Mais, ainsi que l'ont montré des recherches que nous avons publiées par ailleurs (1933, a et b), *il ne nous a pas été possible de souscrire aux arguments sur lesquels on s'était appuyé pour l'admettre.*

En cherchant à reproduire les résultats expérimentaux de Mett (1889) et de Popielski (1896), concernant l'action frénatrice qu'exercerait la stimulation du bout périphérique d'un vague sectionné dans le thorax sur la sécrétion pancréatique provoquée soit par la stimulation du bout périphérique de l'autre vague soit par un processus humoral, nous avons vu que si, occasionnellement, pouvaient être observés des arrêts dans l'écoulement du suc, ces arrêts étaient essentiellement fugaces et tout à fait analogues à ceux qu'on peut voir se produire accidentellement au cours d'une sécrétion vagale et même sécrétinique. Ces arrêts nous ont paru tout simplement attribuables à des déplacements de l'animal ou de

ses viscères dont résultait une position vicieuse de la canule pancréatique ; il suffisait, en effet, de modifier légèrement la position de celle-ci pour voir s'écouler coup sur coup quelques gouttes, fait qui témoignait d'une rétention mécanique et purement fortuite du suc dans les conduits.

Enfin, nos recherches relatives à l'existence des inhibitions réflexes de la sécrétion pancréatique signalées par Afanassiew et Pavlov (1878), Edmunds (1909), nous ont donné d'observer que les influences frénatrices déterminées par la stimulation des nerfs sensibles sur des sécrétions provoquées par des injections continues de sécrétine se manifestaient chez des chiens à muqueuse pylorique liée aussi bien après la section des deux nerfs vagues qu'avant cette intervention.

B. L'explication de la période latente par l'excitation de fibres vagues vasoconstrictives

Cette explication fut proposée par Mett (1889). Rossbach (1875), ayant observé des hypertensions artérielles en stimulant au cou le bout périphérique du vague chez les animaux atropinisés avait conclu à l'existence, dans ce nerf, de fibres vasoconstrictives. Partant de cette donnée, Mett admit que le pancréas, en particulier, recevait du vague des fibres de cette nature et il interpréta la période latente comme il suit : la stimulation du vague excite les fibres vasoconstrictives en même temps que les fibres sécrétoires ; dans leur action les fibres vasoconstrictives dominant d'abord et retardent, par suite, le déclenchement de la sécrétion par les fibres sécrétoires, mais elles se fatiguent plus vite que celles-ci, dont l'action finit par l'emporter. Par l'essai de divers modes de stimulation (électrique, chimique, mécanique), il tenta d'agir sur l'une des deux sortes de fibres à l'exclusion de l'autre, mais il ne réussit pas à influencer spécialement sur la période latente, et la seule conclusion qu'il put tirer de ces investigations fut que les stimulations rythmiques avaient des effets sécrétoires plus marqués que les excitations tétaniques.

Dans l'intention de vérifier l'hypothèse de Mett, Kudrewetzky (1890) recourut à une autre méthode. Il sectionna un des vagues au cou cinq à sept jours avant l'expérience d'ex-

citation et il considéra le laps de temps de six jours (1) comme devant suffire à faire dégénérer les fibres vasoconstrictives présumées, tout en n'abolissant pas la réactivité des fibres sécrétoires : mais, en ce qui regardait notamment la précession d'une longue période de latence, les caractères de la réponse sécrétoire à la stimulation électrique du nerf sectionné depuis six jours, l'autre étant sectionné le jour de l'expérience, ne furent pas modifiés. Kudrewetzky en conclut que ce dernier phénomène ne devait pas être imputable à l'excitation de fibres vasoconstrictives, et il l'attribua conséquemment à des fibres directement inhibitrices, c'est-à-dire agissant directement sur le processus de sécrétion pour le contrarier.

Plus évidemment péremptoires, contre l'hypothèse d'une vasoconstriction empêchante, furent les conclusions auxquelles aboutirent François-Franck et Hallion (1896) en étudiant sur le chien l'innervation du pancréas par la méthode pléthysmographique : ils assignèrent à l'excitation du vague un effet non pas constricteur, mais au contraire vasodilatateur, s'exprimant par des augmentations de volume. Mais Anrep (1914), tout en retrouvant par la pléthysmographie ce dernier fait, en donna une interprétation toute différente que nous indiquerons tout à l'heure. Il refusa d'y voir une manifestation vasodilatatrice parce que suivant lui, le débit veineux qu'il examina en comptant les gouttes s'écoulant de la veine pancréatique sectionnée, ne s'accroissait point quand il excitait le vague dans le thorax. La même constatation fut faite par Britton (1923) chez le chat.

Reprenant l'étude de la question en litige, nous l'avons, croyons-nous, par des expériences publiées ailleurs (1930, d), définitivement tranchée, en nous assurant de façon indubitable qu'à l'égard du pancréas le vague était bien vasodilatateur. Nous avons mis ce point en évidence par deux procédés : soit en mesurant avec une éprouvette les quantités de sang qui s'écoulaient de la veine pancréatique pendant des laps de temps donnés avant, pendant et après stimulation

(1) Pavlov stimulait le bout périphérique des vagues 4 à 5 jours après leur section au cou.

intrathoracique des vagues, soit en mesurant de façon continue le débit sanguin de la glande à l'aide de l'appareil que nous avons imaginé et décrit sous le nom d'hémorhéomètre (1930, c.) Cet appareil, composé de segments vasculaires raccordés par des tubes de Payr, permet, sans injection préalable d'anticoagulants et sans modification de la pression artérielle, de jauger pendant des heures le débit veineux d'un organe, tout en faisant repasser le sang dans la circulation générale au fur et à mesure. La figure ci-jointe représente les effets, sur le débit sanguin et sur la sécrétion d'un pancréas au cou, des stimulations portées sur le vague laissé attendant à la glande, ou directement sur celle-ci dans la région du canal de Wirsung.

Signalons — fait que nous avons observé dans de nombreuses expériences — que les stimulations indiquées peu-

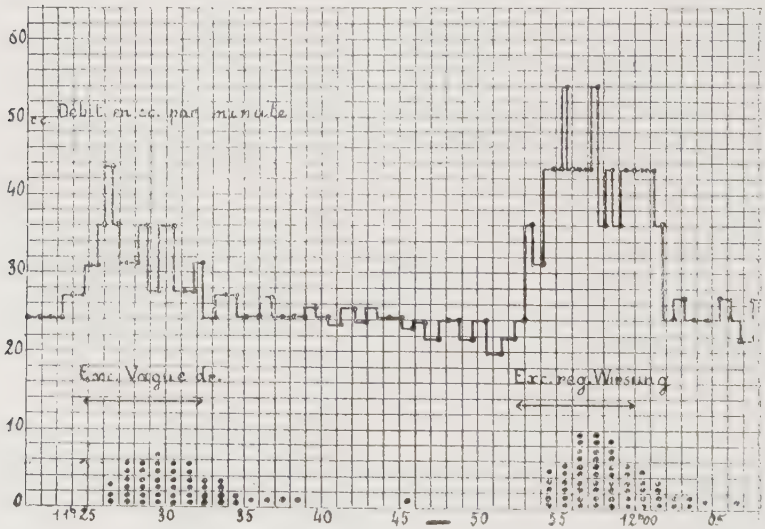


FIG. 13

Excitations respectivement portées : 1° sur le vague ; 2° directement sur la glande dans la région du Wirsung : leurs effets respectifs sur le débit sanguin (ligne du haut) et sur la sécrétion. Pancréas au cou.

Le nombre de gouttes sécrétées à chaque minute est figuré par celui des points superposés. Le pancréas transplanté est prélevé sur un chien de 15 kgs. Transplantation à 10 h. 30. Mise en place de l'hémorhéomètre à 11 h. 25.

vent augmenter de six fois le débit sanguin de la veine pancréatique et le faire ainsi passer de 20 ou 30 cc. à la minute à 120 ou 180 cc., la circulation dans le duodénum et dans les extrémités des portions splénique et unciforme du pancréas étant exclues.

Nos recherches nous ont permis de rejeter absolument l'hypothèse, demeurée théoriquement soutenable à la rigueur, suivant laquelle la période latente serait subordonnée, fût-ce même partiellement, à l'excitation de fibres nerveuses vasoconstrictives. En effet :

1° En stimulant les vagues, nous avons enregistré des augmentations de débit sanguin. Il y a plus : la réaction vasodilatatrice devance la réaction sécrétoire, elle se produit, autrement dit, avant la fin de la période latente, et c'est dire à quel point il est interdit de concevoir celle-ci comme liée à une diminution préliminaire de l'irrigation sanguine.

2° Voici encore un autre argument à relever. L'effet vasodilatateur est toujours particulièrement intense lors de la première stimulation vagale et diminue quand les stimulations se répètent. Au contraire, la période latente va en décroissant, elle a donc son maximum alors qu'est accusée au maximum la réaction vasodilatatrice, c'est-à-dire un phénomène diamétralement contraire à celui qui, d'après l'hypothèse considérée, était censé la déterminer.

C. Hypothèse invoquant la mise en jeu de fibres nerveuses motrices faisant contracter les canaux pancréatiques

Pour certains auteurs, l'émission du suc serait momentanément retardée par une action constrictive du vague sur les canaux pancréatiques liée à une contraction de leurs parois.

Popielski, en 1896, avait envisagé cette hypothèse, et il l'avait rejetée en se basant sur le fait que les faibles doses de physostigmine qui ont sur le pancréas un effet sécrétoire, — ainsi d'ailleurs que l'avait vu Gottlieb (1894) sur le lapin — ne produisent aucun empêchement, même momentané, de la sécrétion pancréatique spontanée, bien que cette subs-

tance soit un excitateur puissant des fibres musculaires lisses. Mais Anrep (1915) reprit cette même hypothèse comme seule susceptible d'expliquer logiquement les relations qu'il croyait exister, d'après ses explorations pléthysmographiques, entre la période de latence de la sécrétion et le gonflement de la glande à la suite de l'excitation du nerf vague. Selon lui le gonflement, — auquel il n'a vu, avons-nous dit, correspondre aucune augmentation du débit sanguin, donc aucune vasodilatation, — se manifeste pendant la période latente et rétrocede quand celle-ci prend fin, tandis qu'il ne rétrocede pas quand on a occlus le canal de Wirsung ; il doit donc tenir à une rétention momentanée du suc sécrété, ce qui suppose une action constrictive du vague sur les conduits excréteurs.

Dans des recherches rapportées ailleurs (1933, c), *nous n'avons pas vu se vérifier les rapports qu'Anrep avait indiqués entre la période latente et les variations volumétriques du pancréas* ; jamais de tels rapports ne se sont dénoncés dans les courbes que nous avons enregistrées soit en saisissant le pancréas entre deux valves oncographiques, soit en l'enfermant dans la cloche pléthysmographique pour organes isolés que nous avons décrite (1933, c) et qui, sans exercer sur l'organe aucune pression en aucun point, permet d'inscrire son volume totalement et fidèlement. Les effets vasodilatateurs du vague, niés par Anrep, entrent certainement pour une très grande part dans les variations de volume relevées, et d'autre part nous avons constaté qu'une rétention de suc pancréatique, déterminée par une occlusion intentionnelle du canal de Wirsung, ne modifie que d'une façon très minime la courbe qu'on obtient en laissant libre ce canal.

Nos résultats, nettement opposés à ceux d'Anrep, nous auraient permis de rejeter sans hésitation l'hypothèse qu'il avait édifiée sur ses investigations, si des expériences de Korovitsky (1923) n'avaient paru la corroborer, expériences auxquelles Babkin (1928) attribue au surplus une grande valeur démonstrative. *D'après Korovitsky, un liquide que l'on fait fluer sous pression constante dans les canaux pancréatiques, chez le chat, subit des arrêts quand on stimule le vague.* Il convient de remarquer que, chez le chat, les effets sécrétoi-

res du vague sur le pancréas ne seraient pas, d'après les données rapportées par cet auteur, sans présenter d'assez singuliers caractères (inefficacité apparente des stimulations vagues, infiltration œdémateuse du pancréas à la suite de stimulations répétées) ; mais passons sur ces faits sans nous y arrêter et contentons-nous d'indiquer les constatations que nous avons faites, pour notre part, en nous inspirant des procédés qu'avait utilisés Korovitsky.

Nous avons opéré chez le chien et d'abord sur le pancréas *in situ*, mais nous nous sommes heurtés alors, pour obtenir un écoulement régulier, à de grandes difficultés dues aux déplacements que subissaient les organes et qui entraînaient des coudures des canules par rapport aux canaux excréteurs ; aussi avons-nous préféré poursuivre ces recherches sur le pancréas au cou, d'un agencement et d'une surveillance faciles, d'autant que nous le savions par ailleurs très comparable au pancréas en place quant aux réponses à la stimulation des vagues.

Nous avons utilisé un liquide de perfusion bicarbonaté et gommé analogue à celui qu'avait employé Korovitsky. Le liquide, maintenu à la température physiologique dans un vase de Mariotte, s'en écoulait, comme l'avait recommandé cet expérimentateur, sous une pression basse que notre dispositif permettait de ne pas excéder un à deux centimètres d'eau. Ce liquide entraînait dans une canule aboutissant à un conduit excréteur siégeant dans la portion splénique de la glande et il en sortait par une canule placée dans le canal de Wirsung. Afin d'éviter, autant que possible, lors des mouvements du duodénum, qu'il se produisit là une coudure entre ce canal et la canule, nous introduisions celle-ci par la papille où débouchait le canal, le bord du duodénum opposé à l'insertion du mésentère était largement incisé longitudinalement à ce niveau. Nous avons pris la précaution de lier le canal de Santorini. Cinq expériences ont été ainsi effectuées, dans lesquelles nous avons transplanté au cou, en même temps que le pancréas, l'estomac ainsi qu'un bout d'œsophage avec les troncs des vagues, en évitant de lier le pylore pour respecter les connexions du pancréas avec ces nerfs. Au cours de ces cinq expériences, quatorze stimulations des vagues ont été

pratiquées et ces quatorze stimulations ont fourni les résultats suivants : l'écoulement n'a présenté aucune diminution pendant neuf d'entre elles, une très légère diminution dans trois et enfin, au cours des deux autres, des arrêts dont l'un dura trente secondes et l'autre cinquante-sept. Or, ces ralentissements et arrêts coïncidaient toujours avec de forts déplacements de la glande, causés par les contractions du duodénum et de la portion pylorique de l'estomac. Au surplus, il suffisait, pour produire de telles variations dans l'écoulement, sans exciter aucunement le vague, d'imposer au pancréas des déplacements similaires, soit en provoquant des mouvements du duodénum par une excitation électrique portée sur ce dernier au-delà du point extrême, correspondant au canal de Wirsung, où il contient encore, d'après nos recherches, des filets vagues pancréatiques, soit encore en modifiant quelque peu avec la main les rapports de position réciproque entre le duodénum et la glande.

Dans l'impossibilité où nous étions d'éviter une action motrice du tronc du vague sur la musculature gastro-duodénale et aussi de supprimer cette musculature sans intercepter les communications du vague avec le pancréas par l'intermédiaire du pylore, nous avons, pour compléter notre enquête, *transplanté au cou le pancréas seul*, et porté cette fois les stimulations sur cet organe directement dans les points électifs dont l'excitation, comme nous l'avons déjà montré, produit sur la glande des effets sécrétoires de même ordre que celle du tronc vagal, en particulier quant à la période de latence.

Dans les quatre expériences que nous avons exécutées de cette manière, et qui ont comporté neuf stimulations, *jamais nous n'avons observé, tout déplacement de l'organe étant ainsi éludé, qu'une stimulation déterminât la moindre réduction de l'écoulement*. Tout au contraire, le flux pouvait augmenter, grossi qu'il était du suc que le vague faisait sécréter.

Le tableau ci-joint donne quelques-uns des résultats que nous avons obtenus au cours de cette étude en stimulant soit les nerfs vagues attenant au pancréas transplanté, soit la glande elle-même aux points électifs.

TABLEAU 21

Date	Avant la stim.	Pendant et après la stimulation
27 nov. 1932	20. 22. 22. 20. 20. 86. 82. 83.	20. 21. 22. 21. 20. 18. 21. 20. 17. 20. 20. 18. 83. 84. 28. 95. 82. 85.
1er déc. 1932	V. V. IV. V. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV.	IV. V. IV. IV. IV. V. IV. V. IV. IV. IV. IV. V. V. IV. V. IV. IV. IV. V. IV. V. IV. IV. V. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. IV. III. IV. IV. IV. IV. IV. III. IV. IV. IV. III.
27 nov. 1932	43. 47. 47. 50. 48. 23. 28. 23. 27. 27.	40. 37. 26. 29. 15. 28. 18. 14. 20. 23. 15. 14. 15. 17. 22. 27. 26. 24. 22. 21. 24. 23. 31. 22. 25. 27. 23. 24. 25. 23.
16 déc. 1932	19. 20. 20. 12. 12. 12. 11. 13.	20. 20. 17. 15. 13. 10. 11. 9. 9. 8. 8. 7. 6. 5. 6. 6. 5. 11. 12. 11. 11. 10. 9. 11. 9. 8. 7. 7. 8. 7. 6. 7. 7. 7. 6. 6. 6. 7. 8. 7. 7. 8. 6. 5. 5.
20 déc. 1932	5. 5. 4. 4. 5. 5.	5. 4. 4. 4. 5. 5. 9. 5. 4. 5. 2. 4. 5. 5. 4. 5. 5. 4. 5. 5. 4. 4. 5. 5. 4. 5. 5.

Effets, sur la vitesse d'écoulement d'un liquide qu'on fait progresser dans des canaux pancréatiques d'un pancréas au cou, d'une injection de pilocarpine soit dans le sang perfusant la glande, soit dans le liquide parcourant les canaux.

En chiffres arabes : intervalles, en secondes, entre deux gouttes successives s'écoulant de la canule pancréatique.

En chiffres romains : nombres de gouttes sortant de la canule pancréatique en des laps de temps de 15 secondes.

Les chiffres soulignés représentent l'allure de la sécrétion pendant la stimulation des vagues (trait continu) ou des « points électifs » (trait discontinu).

Korovitsky avait signalé qu'en injectant dans les veines ou en ajoutant au liquide de perfusion de la pilocarpine, excitant vagal, il ralentissait l'écoulement du liquide de perfusion, ou même l'arrêtait tout à fait, quand sa pression *a tergo* n'était pas trop forte et ne dépassait pas 6 à 7 cm. d'eau. Or, dans nos expériences, où cette pression n'était que de 1 à 2 cm. le *nitrate de pilocarpine injecté dans le sang arrivant au pancréas ne produisit aucun ralentissement initial du liquide de perfusion* et même il ne fit qu'accélérer l'écoulement, phénomène dû, sans doute, à l'effet sécrétoire bien connu de la pilocarpine. Par contre, un certain temps après avoir ajouté l'alcaloïde au liquide de perfusion, nous avons observé six fois sur neuf une diminution de l'écoulement. Mais pouvons-

TABLEAU 22

Date	Avant l'action de la pilocarpine	Pendant l'action de la pilocarpine
		a) injectée dans le sang arrivant au pancréas
16 déc. 1932	10. 9. 10. 10. 9. 10.	11. 11. 8. 10. 13. 11. 8. 7. 6. 7. 5.
	9. 9. 10. 9. 10. 9.	9. 8. 8. 10. 9. 9. 8. 7. 6. 6. 6. 5. 6. 5. 6. 5. 6. 5. 6.
		b) ajoutée au liquide de perfusion des canaux
20 déc. 1932 A	III. III. IV. IV.	III. III. III. III. IV. III. II. III. II. III. II. II. III. II. III.
20 déc. 1932 B	6. 6. 6. 6. 6. 6.	5. 5. 5. 5. 6. 5. 6. 6. 7. 6. 6. 6. 4. 4. 4. 4. 4. 3. 4. 4. 4. 4. 4. 3. 3. 3.
23 déc. 1932 B	III. III. III. III.	III. III. III. III. IV. IV. IV. V. IV. V. III. III. III. III. II. V. IV. IV. IV. II. III. II. II. II.

Effet, sur la vitesse d'écoulement d'un liquide qu'on fait progresser dans des canaux pancréatiques d'un pancréas transplanté au cou sans le duodénum, de la stimulation électrique portée soit sur les vagues y attendant soit sur la glande elle-même au niveau des « points électifs. »

En chiffres arabes : intervalles, exprimés en secondes, entre deux gouttes successives s'écoulant de la canule pancréatique.

En chiffres romains : nombre de gouttes sortant de la canule pancréatique en des laps de temps de 15 secondes.

nous considérer du moins cette constatation comme favorable à la théorie d'Anrep ?

Remarquons d'abord que le phénomène dont il s'agit a été tardif, ne se montrant qu'au bout de six minutes dans trois cas, de quatre minutes dans un autre, de deux minutes dans les deux derniers. C'eût été trop tard pour empêcher toute excrétion du suc avant le début de la sécrétion, ainsi que la théorie le demande. Au surplus, cet effet direct, que la

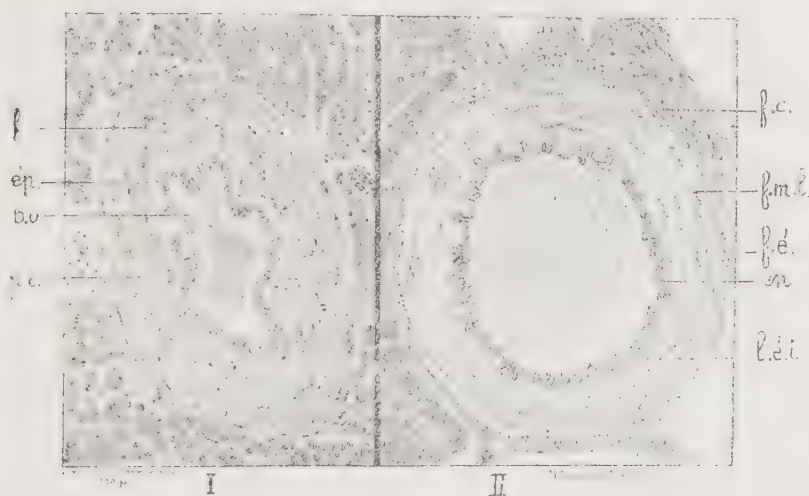


FIG. 14

Pancréas de chien. Fixation au liquide de Bouin. Coupes à la paraffine colorées à l'hématoxyline de Mallory.

Les images I et II sont juxtaposées pour montrer, comparativement, l'absence de fibres lisses dans la paroi du canal et leur présence dans celle de l'artère.

I. Canal pancréatique interlobaire, tapissé par un épithélium cylindrique (ép.) à cellules disposées sur une seule rangée et munies de bandelettes obturantes (b. o.). Cet épithélium repose sur une paroi conjonctive (p. c.) dans laquelle on ne voit que des fibroblastes de type tout à fait banal (f.). On ne trouve aucune cellule musculaire lisse.

II. Petite artère pancréatique interlobaire, avec sa tunique interne endothélium (en) et lame élastique interne (l. é. i.), sa tunique moyenne de filets musculaires lisses (f. m. l.) disposées circulairement et son adventice, composée de fibres conjonctives (f. c.) et de fibres élastiques longitudinales (f. é.).

pilocarpine semble avoir produit de façon ou d'autre et uniquement par introduction directe dans le conduit pancréatique, implique-t-il que l'excitation du vague doit avoir semblable effet ? Aucunement, puisqu'en fait elle ne l'eut point.

Du reste, une question préjudicielle était à examiner : y a-t-il dans la paroi des canaux pancréatiques, du moins chez le chien, des fibres lisses que le vague serait susceptible de faire contracter ? M. le Professeur Nageotte et sa préparatrice, Mlle Guyon, ont eu l'obligeance d'examiner ce point ; or, leur conclusion a été négative. Sur la figure 14 est dessinée une des coupes qu'ils ont bien voulu pratiquer. Peut-être doit-on expliquer ainsi la divergence de résultats expérimentaux avec ceux de Korovitsky, des fibres lisses étant signalées dans les conduits pancréatiques du chat (1) (Eberth, cité par Oppel (1900). Toujours est-il que *la théorie d'Anrep n'est pas valable* du moment qu'elle ne permet pas d'interpréter la période latente que présente le chien, animal chez qui elle est des mieux marquées.

Ainsi donc, aucune des trois hypothèses mentionnées ci-dessus n'est satisfaisante pour rendre raison de la période latente.

Aussi bien, est-il nécessaire d'imaginer des fibres vagues différentes des fibres excito-sécrétoires et dont l'action contrarierait momentanément la leur soit par vasoconstriction, soit par spasme des conduits excréteurs, soit par inhibition directe du processus de sécrétion ? Nous ne le pensons pas et pour notre part *nous inclinons à penser que la période latente correspond au temps que requiert la glande pancréatique elle-même pour manifester l'excitation sécrétoire que lui communique le nerf*. Plusieurs considérations nous y incitent :

1° Il est à noter qu'on a invoqué l'excitation de fibres nerveuses empêchant la sécrétion pour interpréter non seulement la période latente, mais aussi la faiblesse des réponses

(1) Quant aux variations de forme des lobules pancréatiques observées par Kühne et Lea (1882) en portant de faibles chocs d'induction sur des pancréas de lapin et que Babkin rappelle après avoir mentionné les résultats de Korovitsky sans doute pour les corroborer, elles n'attestent que les modifications, bien décrites par Kühne et Lea, qui se produisent dans des acinis en activité et non des contractions de canaux pancréatiques, d'autant plus qu'il ne se trouve pas de fibres lisses dans les canaux pancréatiques du lapin (d'après Oppel).

sécrétoires aux premières stimulations efficaces, comme si l'action empêchante tendait à persister après la fin de la période latente et empêchait l'effet sécrétoire de se manifester pleinement. Cela impliquerait une relation entre la durée des périodes latentes et l'intensité des réponses sécrétoires. Or, le temps de latence nous est apparu comme relativement indépendant des quantités de suc que la stimulation faisait sécréter.

En effet, lorsque nous groupons nos résultats expérimentaux d'après la durée des périodes latentes, nous constatons que ce classement ne répond aucunement à celui que nous obtenons d'après l'intensité relative des réponses sécrétoires. Des sécrétions très faibles ou des sécrétions très fortes s'observent indifféremment après des temps de latence ou inférieurs à une minute ou supérieurs à deux.

2° A l'appui de notre manière de voir, nous pouvons invoquer encore un autre fait que nous avons remarqué, à savoir que la période latente s'est montrée raccourcie, en général, quand nous stimulons un pancréas manifestant déjà au préalable une certaine activité spontanée ou provoquée par une excitation de nature quelconque, de nature sécrétinique aussi bien que vagale. Deux fois sur trois, en pareil cas, le flux du suc que nous observions avant le début de la stimulation des vagues manifesta dès la première minute de celle-ci une accélération nette.

On s'explique qu'un éréthisme préalable de la cellule sécrétante soit propre à abréger la période latente.

3° Enfin un autre argument nous paraît être particulièrement favorable à l'opinion que nous avons exprimée concernant la latence initiale de l'excitation du vague ; semblable latence s'observe dans l'action de la sécrétine, que rien ne permet de regarder comme impliquant une intervention médiatrice du nerf vague et qui, suivant toute vraisemblance, porte sur la cellule pancréatique.

Quant au mécanisme par lequel l'activité sécrétoire de la glande est provoquée par le nerf, les expériences actuelles ne permettent pas de le préciser. Alors que la stimulation de la corde du tympan détermine le passage dans la salive (Demoer, 1913 ; Guimaraes, 1930), ou dans le sang (Beznak,

1932), d'une substance capable de déclencher la sécrétion salivaire, nous n'avons pas constaté, en faisant passer intégralement et rapidement (1) tout le sang sortant d'un premier pancréas dans un deuxième — au moyen d'un appareil que nous avons décrit par ailleurs (1931, b) et désigné sous le nom d'interperfuseur, — que la stimulation efficace des vagues ou des points électifs du premier organe déterminât le passage dans le sang veineux d'une substance excito-sécrétoire capable de susciter la sécrétion du deuxième, alors que celui-ci, destiné à servir de réactif, répondait aussi bien que le premier, non seulement aux stimulations électriques qui lui étaient appliquées aux points électifs, mais aussi, fait particulièrement significatif en l'espèce, à une excitation humorale que nous réalisons par injections de sécrétine au perfuseur. Mais la substance envisagée a pu se consommer *sur place* dans le pancréas qui l'émet et déterminer parallèlement les réponses sécrétoires qui caractérisent les stimulations vagues. (C'est à une telle conception que s'arrêtent Tournade, Chabrol et Malméjac, 1926 au sujet de la substance vagale cardio-modératrice. D'après eux, « si cette substance vagale existe, elle doit se consommer dans l'organe même où elle se produit. »

Les périodes latentes des réponses sécrétoires du pancréas aux stimulations des vagues exprimeraient alors le temps de formation d'une quantité efficace de cette substance excito-sécrétoire et celui au bout duquel se manifesterait son effet sécrétagogue.

CONCLUSION

De ce que nous venons d'exposer, il résulte donc qu'il n'est pas nécessaire d'invoquer la présence de filets inhibiteurs ou empêchants pour expliquer les particularités de la réponse sécrétoire du pancréas à la stimulation électrique des vagues et *il est permis d'établir un rapprochement étroit entre les effets sécrétoires et vasomoteurs de la corde du tympan et ceux de la stimulation du vague.*

(1) Pour éviter toute destruction de la substance recherchée entre le moment de son émission par le premier pancréas et celui de son arrivée dans le second. Dans nos expériences le temps de passage d'une glande à l'autre varie de 10 à 30 secondes, temps bien inférieur à celui pendant lequel l'agent vagal cardio-modérateur peut persister dans le sang : 2 minutes d'après Zunz et La Barre (1921), 12 à 15 d'après Rijlant (1927).

DEUXIÈME PARTIE

Le trajet des fibres excito-sécrétoires fournies par les vagues au pancréas

Nos recherches expérimentales, où nous eûmes à opérer des stimulations et parfois des sections sur les fibres excito-sécrétoires vagues aboutissant au pancréas, nous conduisirent à des investigations méthodiques sur le trajet de ces fibres.

L'étude de ce trajet n'avait, à notre connaissance, été entreprise que par Popielski, et il nous a semblé qu'il serait, du point de vue physiologique, tout particulièrement intéressant de la reprendre pour interpréter les divergences des résultats expérimentaux obtenus par différents auteurs suivant qu'ils avaient ou non pratiqué certaines interventions, telles que la ligature du pylore.

Alors que Popielski (1896) avait annoncé que les filets excito-sécrétoires des vagues passaient par la musculo-séreuse du pylore pour pénétrer dans le pancréas au niveau du ligament hépatico-gastro-duodénal, certains expérimentateurs cependant, et notamment Modrakowski (1906), bien qu'ayant lié le pylore dans sa totalité, ont dû avoir fini par obtenir une sécrétion, très minime il est vrai, après de nombreuses stimulations des vagues dans le thorax.

Ajoutons que, selon Popielski, à côté des filets sécrétoires existeraient dans les vagues des filets inhibiteurs : un filet ne contenant que des fibres inhibitrices aurait été isolé par lui au niveau du diaphragme. Ce physiologiste s'était basé, pour affirmer la propriété exclusivement inhibitrice de ce filet, sur les actions d'arrêt qu'il observait en le stimulant au cours d'une sécrétion provoquée, et sur l'impossibilité de déterminer une sécrétion en le stimulant. De l'absence de pé-

riode latente de la sécrétion qu'il observait quand il stimulait un filet situé le long de la veine pancréatique, il déduisait que celui-ci ne contenait que des fibres sécrétrices. Anrep, en 1914, n'avait pu confirmer ces assertions de Popielski : suivant lui, la stimulation de tous les filets nerveux du vague, quels qu'ils fussent, déterminait des sécrétions présentant les mêmes particularités et notamment des périodes latentes du même ordre. Nous reviendrons ultérieurement sur la question suivant lui, la stimulation de tous les filets nerveux du vague. Dans ce chapitre nous donnerons nos résultats concernant le trajet des fibres excito-sécrétoires, disons sécrétrices pour simplifier.

Dans cette étude, nous avons cherché à utiliser la méthode anatomique et la méthode expérimentale. La méthode anatomique s'est montrée décevante, à cause de l'intrication des nombreux plexus qui existent dans l'étage supérieur de l'abdomen. Fait plus troublant, elle ne nous a pas permis de vérifier des données qui découlaient cependant avec certitude de nos investigations expérimentales. Nous croyons cependant utile d'indiquer brièvement, avant d'exposer nos résultats expérimentaux, certains résultats des dissections que nous avons réalisées.

CHAPITRE I

Recherches anatomiques

Les vagues, droit et gauche, en pénétrant dans la cavité abdominale, se divisent immédiatement en plusieurs branches. Les unes s'épanouissent à la surface de l'estomac, d'autres s'orientent vers le plexus cœliaque, et une petite branche, issue du vague gauche et parfois renforcée par un filet très grêle du vague droit, se dirige vers le foie pour s'anastomoser avec le plexus situé dans le hile hépatique.

Afin de faciliter les dissections des nerfs du pancréas et de rechercher leurs connexions avec les vagues, nous avons préparé les pièces à disséquer de la façon suivante : chez de

gros chiens saignés, nous prélevions une pièce anatomique tout d'un tenant, comprenant la partie inférieure de l'œsophage avec les deux troncs vago-sympathiques adjacents, l'estomac, le duodénum et le pancréas. Afin de faciliter la dissection des filets nerveux, la pièce était, selon la technique de Woobridge, modifiée par Perman (1916), mise pendant vingt-quatre heures dans l'acide acétique à 1 p. 100, lavée et immergée pendant vingt à quarante minutes dans l'acide phénique à 6 p. 100 et enfin, après lavage, conservée dans l'acide picrique saturé. Les filets nerveux prennent ainsi un aspect nacré.

Dans le pancréas on peut voir, autour de l'artère et de la veine, des filets nerveux grêles, anastomosés entre eux, émettre des ramifications spécialement nombreuses au niveau de l'entrée de l'artère dans la glande et à la hauteur du canal pancréatique accessoire. Ces filets paraissent être en continuité avec le plexus dense situé sous le canal cholédoque et autour de l'artère pancréatico-duodénale avant son entrée dans le pancréas, ainsi qu'avec le plexus hépatique. Dans ce plexus parviennent des nerfs émanant du plexus cœliaque et de la ramification hépatique du vague gauche. On conçoit qu'il ne soit pas possible, dans ces conditions, de bien distinguer les filets qui viennent directement des vagues. Les filets hépatiques du vague gauche ont spécialement attiré notre attention. Issus de ce nerf au niveau du cardia, ils se dirigent directement vers le hile hépatique, s'y ramifient, donnent de minces filets qui vont au foie, d'autres qui entrent dans la composition du plexus situé sous le cholédoque ; d'autres encore qui se dirigent vers le pylore (1).

Nos résultats expérimentaux nous ayant montré que la très grande majorité des filets sécrétoires du vague, sinon tous comme le voulait Popielski, arrivent à cet organe par l'estomac et la musculo-séreuse du pylore, nous avons porté tout d'abord nos investigations sur ce point, étant donné que Santos (1920), Latarjet (1921), Mc Crea (1925), concluaient de leurs dissections que les rameaux gastriques des vagues

(1) D'après Latarjet, Cluzet et Wertheimer (1921), l'excitation du bout périphérique de ces rameaux pyloriques détermine une contraction intense gauche ; en bas, vague droit).

droit et gauche n'atteignaient pas le pylore. Nous avons vu qu'en réalité, aussi bien du vague droit que du gauche se détachent, au niveau du cardia, des rameaux qui descendent le long de la petite courbure dans le petit épiploon, pénètrent dans la paroi de l'estomac au niveau de l'antra pylorique, cheminent dans cette paroi où ils deviennent par division extrêmement grêles, ce qui rend leur dissection particulièrement difficile ; nous avons vu leurs ramifications atteindre le duodénum, où nous avons pu les suivre jusqu'à un cm. au-delà du pylore, mais pas plus loin, en sorte que nous n'aurions pu dire si leurs ramuscules allaient jusqu'au pancréas. (Fig. 15).



Paule Wachi, del.

FIG. 15

Schéma des ramifications des nerfs vagues sur les faces antérieure et postérieure de l'estomac.

V. G. : vague gauche ; f. h. : filets hépatiques ; f. a. E. : face antérieure de l'estomac ; P. : pylore ; D. : duodénum. V. D. : vague droit ; r. c. : ramification coeliaque ; f. p. E. : face postérieure de l'estomac.

Les schémas indiquent des modalités variées de la distribution des filets du vague le long de la petite courbure de l'estomac (en haut, vague gauche ; en bas, vague droit). Sont figurés en traits pleins les filets superficiellement visibles, et, en pointillé, des filets suivis par dissection dans l'épaisseur de la musculo-séreuse.

CHAPITRE II

Recherches expérimentales sur le trajet que suivent les fibres vagues excito-sécrétoires avant d'aboutir au pancréas

Nous avons acquis des données plus précises, concernant les trajets des filets pancréatico-sécrétoires des vagues, en comparant entre elles, au point de vue de leurs effets sécrétoires, les stimulations portées sur les troncs des nerfs, ou sur les branches visibles, avant et après des sections pratiquées en différents points par lesquels des fibres vagues destinées au pancréas pourraient passer.

A cet effet, nous avons opéré tantôt sur le pancréas *in situ*, tantôt sur le pancréas transplanté au cou. Dans les

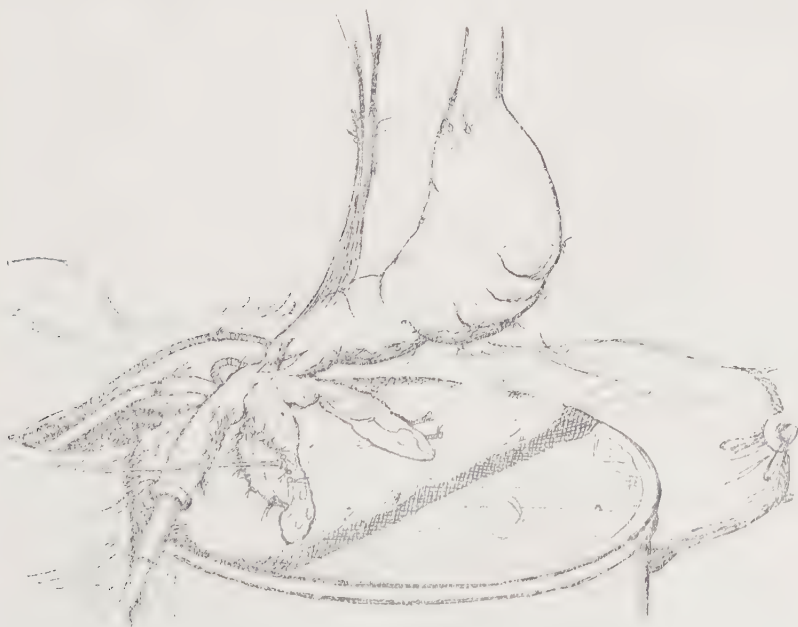


FIG. 16

Schéma de décollements effectués entre le duodénum et le pancréas en vue de chercher les trajets des vagues.

deux cas, la muqueuse pylorique était liée, afin d'éviter toute interférence éventuelle d'une excitation de la glande par la sécrétine à la suite d'un passage de suc gasrique dans le duodénum. Nous avons utilisé avec prédilection la technique du « pancréas au cou ». Outre qu'elle permet, nous l'avons vu, d'observer avec une grande netteté l'action excito-sécrétoire des vagues, elle offre le maximum de commodité pour aborder ces nerfs et leurs branches en un point quelconque de leur parcours, et pour les sectionner sans modifier par des perturbations réflexes l'état fonctionnel de la glande interrogée.

A. Répartition de fibres excito-sécrétoires entre les vagues droit et gauche

Pavlov avait obtenu un effet sécrétoire en stimulant l'un ou l'autre des deux vagues. Dans trente-quatre expériences, nous avons méthodiquement recherché si les filets excito-sécrétoires empruntaient plutôt comme voie le vague droit que le gauche. Comme toujours, c'est au-dessus du diaphragme que nous avons pratiqué la stimulation des deux troncs vagues préalablement dénudés. Dans vingt expériences, nous avons constaté que les vitesses maxima de sécrétion par minute, déterminées par la stimulation de l'un ou l'autre nerf, étaient à peu près égales. Dans six, le vague gauche eut une action sécrétoire moins efficace, dans huit une action plus efficace. Le tableau 1 (page 42, chapitre II) donne une série d'exemples de ces faits. Ainsi, *il apparaît que les fibres sécrétrices se répartissent sensiblement dans les mêmes proportions entre les deux vagues.*

B. Passage des fibres excito-sécrétoires par la musculo-séreuse du pylore et par la branche hépatique du vague gauche

D'après Popielski, la section du pylore, ou sa striction globale par une ligature fortement serrée à la hauteur du ligament hépatico-gastro-duodénal, suppriment totalement l'effet sécrétoire de l'excitation des nerfs vagues dans le thorax.

En 1930, nous avons entièrement souscrit à cette opinion, n'ayant vu que dans un cas sur dix-huit un effet sécrétoire persister après ligature globale du pylore, au cours d'expériences où la stimulation du vague déclenchait antérieurement, après ligature limitée à la muqueuse pylorique, des sécrétions de huit à onze gouttes à la minute. En réalité jusqu'alors, pour des commodités de technique, nous n'avions quand nous opérions sur le pancréas *in situ*, stimulé que le vague droit (quinze expériences), plus facile à atteindre que le gauche dans le thorax, et quand nous transplantions le pancréas au cou (trois expériences), nous sectionnions, du fait de la transplantation, la branche émise par le vague gauche, au niveau du cardia, dans la direction du foie. N'ayant obtenu de sécrétion pancréatique que dans un cas sur quinze après ligature globale du pylore (expérience sur pancréas *in situ*), nous pensions que celle-ci avait dû être pour une fois, dans ce cas, insuffisamment serrée.

Or, nous avons depuis, dans de nouvelles recherches exécutées sur le pancréas *in situ*, constaté que *les filets hépatiques du vague gauche, parfois renforcés par un filet grêle du vague droit, peuvent contenir des fibres capables de déterminer une sécrétion pancréatique*. Nous allons rapporter avec quelques détails ces recherches, qui ont comporté treize expériences de différents modes, sur chiens à bulbe sectionné.

a) Dans quatre expériences, nous avons cherché avant et après section, au niveau du cardia, de toutes les branches du vague gauche autres que la branche hépatique, l'action sécrétrice du bout périphérique du vague gauche sectionné dans le thorax en même temps que le droit, la muqueuse pylorique étant liée. Nous avons vu, alors que la branche hépatique subsistait seule, persister un effet sécrétoire léger, mais net, ainsi qu'en témoigne le tableau ci-après.

Toutefois, craignant, malgré les précautions prises, d'avoir laissé intacte quelque branche vagale autre que la branche hépatique, nous avons réalisé des expériences différentes.

Au cours de trois autres expériences, nous avons d'abord déterminé l'effet sécréteur du vague gauche sur chiens à

TABLEAU 23

Date	Vitesse de sécrétion maximum (en gouttes par minute)	
	Stimulation du vague gauche avant toute intervention	Stimulation du vague gauche après section de toutes les branches autres que la branche hépatique
20 avril 1932	12	2
22 avril 1932	9	1
27 avril 1932	17	3
18 mai 1932	11	3

Effets de la stimulation du vague gauche sur la sécrétion pancréatique avant et après la section de toutes les branches autres que la branche hépatique.

moelle sectionnée et à muqueuse pylorique liée, puis répété la même stimulation après avoir sectionné le pylore entre deux ligatures afin d'exclure avec certitude les filets vagues pancréatico-sécréteurs passant par le pylore. Nos résultats n'ont indiqué dans ces conditions qu'une action sécrétrice légère, si ce n'est insignifiante, de la branche hépatique du vague gauche, mais le traumatisme opératoire surajouté pouvait en être responsable.

b) Dans deux expériences, nous avons procédé à la stimulation directe de la branche hépatique. Après section des vagues dans le thorax, cette branche est dénudée, sectionnée et placée sur une excitateur pour nerfs profonds. Une fois éprouvée l'action sécrétrice de la branche hépatique, celle du tronc du vague qui la fournit est alors recherchée. Voici les résultats de ces deux expériences (tableau 24).

Malgré la négativité des effets sécrétoires de stimulations analogues réalisées dans quatre autres cas, mais en fin d'expérience, nous croyons pouvoir conclure que la branche hépatique du vague gauche envoie au pancréas des fibres sécrétrices capables de déterminer, par leur stimulation, une sécrétion pancréatique égale au cinquième environ de celle que détermine comparativement le tronc du vague gauche.

Ajoutons enfin que des excitations du bout périphérique des rameaux provenant des vagues et situés dans la faux de

TABLEAU 24

Date	N° d'ordre des stimulations	Vitesse maximum de sécrétion (en gouttes par minute)	
		Stimulation de la branche hépatique	Stimulation du vague gauche
20 mai 1932	1°	3	
	2°	4	
	3°		17
30 mai 1932	1°	3	
	2°		14

Effets sécréteurs comparés de la stimulation de la branche hépatique du vague gauche et du tronc du vague gauche.

la coronaire stomachique, et celle des nerfs longeant l'artère hépatico-pancréatico-duodénale entre le tronc cœliaque et les branches hépatiques n'ont montré aucune action sécrétoire sur le pancréas.

Ainsi, arrivées dans la cavité abdominale, la très grande majorité des fibres vagues pancréatico-sécrétoires longent l'estomac et se dirigent bien vers le pylore où elles sont incluses, comme l'a signalé Popielski, dans l'épaisseur de la couche musculo-séreuse ; mais, contrairement à l'opinion de cet auteur, toutes ne suivent pas ce chemin.

C. Le trajet des fibres excito-sécrétoires pancréatiques du vague dans la musculo-séreuse gastro-pylorique

Du diaphragme au pylore, les fibres excito-sécrétoires pancréatiques du vague qui longent l'estomac pénètrent dans sa musculo-séreuse au tiers de la petite courbure.

Au cours de six expériences sur pancréas au cou, nous nous sommes assurés qu'il en était bien ainsi en comparant les actions sécrétoires des vagues avant et après section, entre deux ligatures, de tous les filets vagues se rendant au pancréas par la voie du plexus cœliaque. La technique du pancréas au cou nous a rendue aisée cette recherche, puisqu'il suffisait de sectionner entre deux ligatures le pédicule de l'artère coronaire stomachique, comprenant l'artère et la

faux de cette artère, qui contient tous les filets vagues allant directement de la région du cardia au plexus coélique.

Nous y ajoutions la ligature, au niveau du pylore, des pédicules des gastro-épiploïques droites de la grande et de la petite courbure et la section des pédicules vasculaires, branches de l'artère splénique, irriguant la grande courbure de l'estomac. De cette façon étaient seules respectées les fibres du vague innervant l'estomac et se rendant au pancréas par la musculo-séreuse du pylore. Il y a lieu de noter qu'au moment de l'isolement des organes à transplanter, nous prenions grand soin de décoller la faux de l'artère coronaire stomachique au ras du diaphragme et nous descendions ainsi jusqu'à la naissance du tronc coélique de manière à ménager les filets vagues et les ganglions du plexus. Dans les expériences III et VI du tableau 25, nous avons, avant de sectionner la coronaire stomachique et la faux qui la contient, soigneusement dénudé l'artère hépatico-pancréatico-duodénale entre le tronc coélique et les branches hépatiques qu'elle émet, puis sectionné la gaine qui l'entourait. Après ces sections, l'effet de la stimulation des vagues n'est pas diminué.

TABLEAU 25

Nos des expériences	Date	Vitesse de sécrétion maximum (en gouttes par minute)		
		Avant toute intervention	Après section des filets nerveux longeant l'artère pancréat.-duodénale	Après suppression par ligature ou section, de différents pédicules vasculo-nerveux, de tous les filets nerveux arrivant au pancréas par une voie autre que la voie pylor.
I	8 fév. 1929	5		9
II	13 fév. 1929	13		15
III	8 mars 1929	8	8 puis 13	12
IV	8 mars 1929	4		3
V	29 mars 1929	6		6 puis 8
VI	8 mai 1929	4	8	12

Effets, sur la sécrétion pancréatique, de la stimulation des vagues attendant à un pancréas au cou, avant et après suppression des filets nerveux indiqués.

parfois même il est augmenté, ainsi que l'indiquent deux exemples du tableau 25.

La figure 17 représente graphiquement les résultats de l'expérience VI.

En présence de ces augmentations de sécrétion, l'on pourrait se demander, Pavlov admettant que le vague con-

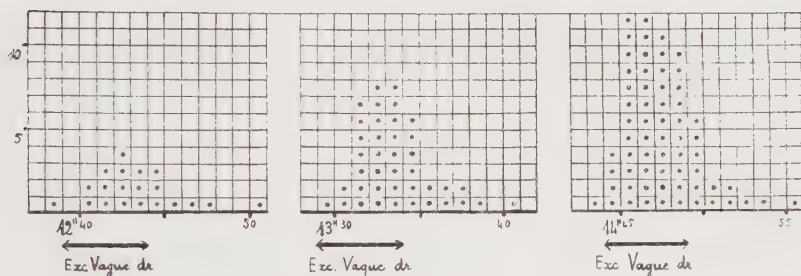


FIG. 17

Effet sécréteur des stimulations du vague droit attendant à un pancréas au cou : 1° avant toute intervention ; 2° après section des filets longeant l'artère pancréatico-duodénale ; 3° après section surajoutée de tout le pédicule comprenant les coronaires stomachiques.

Chien perfuseur : 19 kgs. Pancréas prélevé sur un chien de 26 kgs. Animaux chloralosés. Transplantation à 11 h. 45.

tient des filets inhibito-sécrétoires, si les sections considérées ne les auraient pas spécialement intéressés et n'auraient pas ainsi exclu leur effet empêchant. Mais il se peut très bien que ces sections n'aient été pour rien de l'accroissement de la sécrétion provoquée, car nous avons souvent constaté avec nos expériences de greffe de pancréas, comme on l'avait déjà vu avec l'organe *in situ*, que la simple répétition d'une même excitation pouvait comporter un accroissement d'effet, ainsi que nous l'avons signalé précédemment.

Quant au cheminement des fibres sécrétoires, le long de l'estomac avant leur pénétration dans sa paroi, Popielski admettait qu'il s'opérait vraisemblablement par des filets grêles descendant dans la paroi gastrique, distincts des nerfs moins

ténus que l'on aperçoit à la surface de cet organe et dont la section ne modifie pas l'effet de la stimulation du vague dans le thorax. Nous avons vu que des filets peuvent être isolés dans le petit épiploon et qu'ils pénètrent dans la paroi de l'estomac au niveau de l'antra pylorique. L'expérimentation a montré que les fibres pancréatiques sécrétoires empruntaient cette voie. Dans deux expériences, en effet, nous avons, par sections entre deux ligatures au ras de l'estomac, supprimé les branches que les vagues envoient au tiers supérieur de l'estomac, sans modifier les effets des excitations ultérieures des vagues ; il en était de même en désinsérant les épiploons sur une largeur de 2 cm. au niveau du pylore ; par contre, *il suffisait de désinsérer le petit épiploon dans le tiers inférieur de la petite courbure pour supprimer les effets sécrétoires des vagues.*

11. Le trajet de fibres excito-sécrétoires pancréatiques du vague dans la musculo-séreuse duodénale

Après que les fibres sécrétoires ont franchi le pylore, quel est leur trajet ultérieur ? Suivant Popielski, elles quittent la paroi du duodénum au niveau du ligament hépatico-gastro-duodénal pour pénétrer dans le pancréas, qui contient à ce niveau des amas de cellules nerveuses. Ces amas constituent, selon lui, un centre ganglionnaire, un centre périphérique réflexe recevant les stimulations de la muqueuse duodénale et déterminant la sécrétion pancréatique. De ces amas, les fibres nerveuses se répartiraient le long des vaisseaux dans l'intérieur de la glande. Mais nous nous sommes convaincus qu'au contraire, *des fibres sécrétoires venant des vagues descendent dans la paroi duodénale plus loin que ne le pensait Popielski*, la majorité de ces fibres n'abandonnant le duodénum qu'au niveau du canal pancréatique accessoire (disons du canal de Santorini) et un certain nombre d'entre elles ne s'en séparent qu'au niveau du canal de Wirsung.

Nous avons été conduits à cette conclusion par sept expériences, réalisées sur pancréas au cou, où nous séparions progressivement, étage par étage, le duodénum d'avec le pancréas, soit en descendant du segment pylorique vers le

canal de Wirsung, soit en sens inverse de telle sorte que la glande n'adhérât plus finalement qu'au segment pylorique sur une faible étendue.

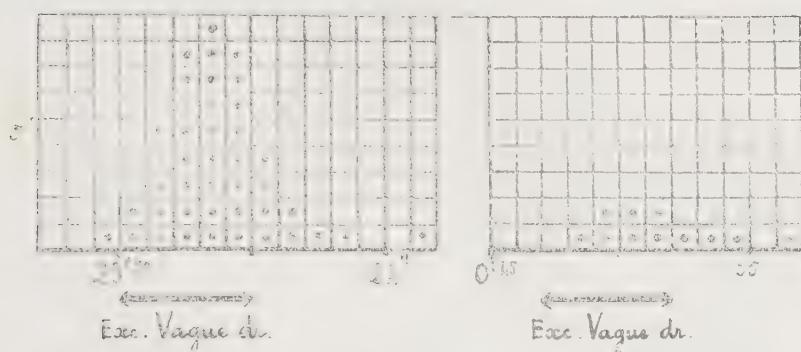


FIG. 18

Effet sécréteur de la stimulation du vague attenant à un pancréas transplanté au cou avant et après le décollement total du pancréas d'avec le segment duodénal adjacent depuis le pylore jusqu'à la région du Wirsung exclusivement.

Chien perfuseur : 19 kgs. Pancréas prélevé sur un chien de 11 kgs. Animaux chloraloisés. Transplantation à 22 h. 30. La muqueuse pylorique avait été liée avant la transplantation. Décollement entre 23 h. 59 et 0 h. 30.

En effet, comptée en gouttes par minute, la sécrétion provoquée par l'excitation du vague subit, consécutivement à ces ruptures méthodiques des connexions entre le duodénum et le pancréas, des chutes qui impliquent le passage de fibres sécrétoires du premier organe vers l'autre à différents niveaux. Le tableau suivant groupe les résultats de ces expériences.

Les expériences I et II de ce tableau montrent que, lorsque le pancréas n'adhère plus que par la région du canal de Wirsung, la sécrétion par excitation des troncs des vagues continue de se manifester légèrement mais nettement. La figure 18 exprime les résultats de l'expérience II et la figure 19 ceux de l'expérience III. Les autres expériences montrent qu'il en est de même quand la glande n'adhère plus que par une mince bande au niveau du pylore. Quand elle n'est détachée qu'au niveau du canal de Wirsung, la sécrétion tombe beaucoup moins.

TABLEAU 26

Nos des expér.	Date	No d'ordre des essais	Région juxta-pylorique	Région du canal de Santorini	Région du canal de Wirsung	Vitesse de sécrétion maximum (en gouttes par min.)
I	12 mars 1930(A)	1 ^{er}	+	+	+	11
		2 ^e	0	0	+	2
II	21 mars 1930	1 ^{er}	+	+	+	9
		2 ^e	0	0	+	2
III	12 mars 1930(B)	1 ^{er}	+	+	+	11
		2 ^e	+	+	0	8
		3 ^e	+	0	0	2 (*)
		4 ^e	0	0	0	0
IV	8 fév. 1929	1 ^{er}	+	+	+	8
		2 ^e	+	0	0	2 (*)
V	13 fév. 1929	1 ^{er}	+	+	+	13
		2 ^e	+	0	0	2
VI	8 mars 1930	1 ^{er}	+	+	+	10
		2 ^e	+	+	0	5
		3 ^e	+	0	0	2 (*)
VII	11 mars 1930	1 ^{er}	+	+	+	11
		2 ^e	+	+	0	6
		3 ^e	+	+	0	11

Effet sécréteur de la stimulation du vague attendant à un pancréas au cou avant et après suppression méthodique des connexions entre le duodénum et le pancreas.

Le signe + dans la colonne correspondant à une région donnée du pancréas indique qu'avant la stimulation électrique du vague dont le résultat sécrétoire est figuré en nombre de gouttes sur la même ligne horizontale à droite, les connexions de cette région avec le duodénum sont respectées ; le signe 0 indique au contraire que les connexions sont abolies.

(*) Le pédicule coronaire stomachique est intact.

D'après nos constatations, on pourrait dire approximativement que les stimulations sécrétoires transmises au pancréas par les fibres vagues qui cheminent dans la musculo-séreuse duodénale gagnent la glande dans les proportions de six dixièmes au niveau du Santorini, de deux dixièmes au niveau du Wirsung et de deux dixièmes dans la portion juxta-pylorique. Nous ne saurions prétendre accorder à ces chiffres une valeur absolue et invariable, car la répétition des stimulations peut agir, comme on le sait, en modifiant l'intensité

de la réponse sécrétoire, et par là changer les rapports ci-dessus cotés dans un sens ou dans l'autre. L'expérience VII montre un renforcement de l'effet de la deuxième stimulation effectuée après l'abolition des connexions du pancréas et du duodénum au niveau du canal de Wirsung, renforcement ramenant l'intensité de la réponse à ce qu'elle était avant cette abolition.

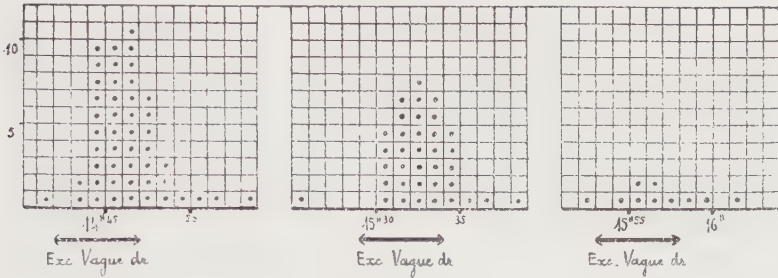


FIG. 19

Effet sécréteur des stimulations du vague droit attendant à un pancréas au cou : 1° avant tout décollement entre le duodénum et le pancréas ; 2° après le décollement dans la région du Wirsung ; 3° après le décollement dans la région du Santorini.

Chien perfuseur : 18,5 kgs. Pancréas prélevé chez un chien de 16 kgs. Animaux choralosés. Transplantation à 14 h. 20.

CHAPITRE III

Recherches expérimentales sur la topographie du système vagal excito-sécrétoire dans le pancréas

Nous venons de voir que les filets excito-sécrétoires du vague n'abordaient pas le pancréas uniquement dans la région juxta-pylorique, mais également dans les régions du canal pancréatique accessoire et du canal de Wirsung.

Les histologistes, et principalement Langerhans (1869), Heidenhain (1875), Ramon y Cajal (1891), Laguesse (1893-1905), ont montré la très grande richesse du pancréas en éléments nerveux. Ceux-ci se présentent sous la forme de plexus interlobaires et de plexus périacineux, dans lesquels abondent des cellules nerveuses fusiformes, triangulaires ou

étoilées auxquelles Cajal et Sala (1891) ont donné le nom de cellules ganglionnaires viscérales. En ce qui regarde particulièrement le nerf vague, des recherches de Fernando de Castro (1923) il semble ressortir que des filets vagues myélinisés peuvent être suivis jusqu'à des ganglions désignés par lui sous le nom de ganglions microsympathiques, au voisinage des îlots et des vaisseaux.

Les points électivement excitables. — Nous n'avons pas effectué de recherches histologiques ; mais il nous a été donné d'observer certains faits expérimentaux que nous allons rapporter brièvement et qui tendent à signifier qu'il existe, dans le pancréas, des centres d'irradiation excito-sécrétoire topographiquement circonscrits en des points que nous avons appelés « points électifs ».

En portant comparativement un courant faradique de même intensité et de même durée sur des régions diverses à la surface du pancréas, et en relevant, minute par minute, les réponses sécrétoires de la glande, nous avons constaté des différences frappantes, en rapport avec les lieux d'excitation. Les résultats ont été semblables, que nous opérons sur le pancréas *in situ* ou sur un pancréas transplanté au cou, sur le pancréas encore accolé au duodénum ou séparé de cet organe.

Par l'abondance de la sécrétion provoquée, trois lieux circonscrits, disons trois points, se sont montrés électivement excitables, à savoir ceux qui correspondent respectivement au canal de Wirsung, au canal de Santorini, si nous appelons ainsi le canal accessoire chez le chien, et à la partie juxtapylorique du pancréas, au niveau de laquelle l'artère pancréatico-duodénale y pénètre. Alors que nous obtenions des réactions sécrétoires très minimales en excitant l'extrémité splénique de l'organe au point où aboutissent les branches des vaisseaux spléniques ou en excitant le processus unciforme, la sécrétion était au contraire très abondante quand nous excitions l'une des trois régions mentionnées.

Et entre ces trois régions, que nous allons envisager uniquement, nous n'avons pas vu, ajoutons-le, se marquer de différence appréciable au point de vue considéré.

Les points électifs ressortissent à l'innervation vagale

Quelle est la nature des éléments excités en ces points que nous appellerons électifs ?

Nous croyons pouvoir affirmer avec certitude leur nature vagale, car les résultats de leur excitation sont indentiques par leurs caractères à ceux que détermine l'excitation du tronc même du vague : similitude des effets sécrétoires, similitude des effets « trophiques », similitude des actions vasomotrices.

Les figures 20 et 21 donnent des exemples de sécrétions obtenues en stimulant, dans la région du canal de Wirsung, chez un chien chloralosé, soit un pancréas *in situ*, soit un pancréas au cou. Le tableau 27 indique comparativement des effets sécrétoires provoqués en stimulant les nerfs vagues ou les points électifs du pancréas *in situ*, ou transplantés au cou, de chiens chloralosés ; nous les groupons d'après la vitesse de sécrétion maximum observée par minute au cours de chaque expérience.

Nous allons rapidement mentionner ici les principales caractéristiques des effets sécrétoires émissifs et « trophiques », qui se sont montrés semblables pour ces trois régions.

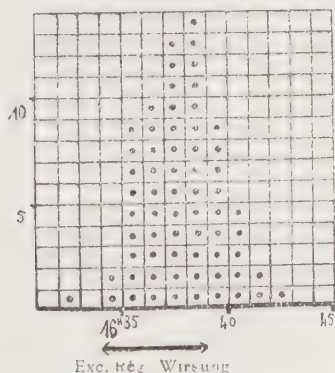


FIG. 20

Effet sécréteur de la stimulation électrique directe d'un pancréas *in situ*.

Chien de 22 kgs. Anesthésie au chloralose à 10 h. 30. De 10 h. 45 à 11 h. 20 : décollement du pancréas d'avec le duodéum dans la région du Wirsung ; ligature de la muqueuse pylorique ; section intrathoracique des vagues.

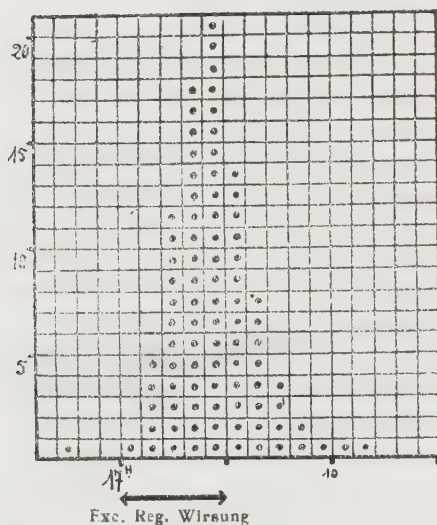


FIG. 21

Effet sécréteur de la stimulation électrique d'un pancréas au cou.

Pancréas prélevé sur un chien de 18 kgs. et transplanté au cou d'un chien perfuseur de 17 kgs. Animaux chloralosés. Transplantation à 14 h. 20.

1° *Les sécrétions obtenues par stimulation des points électifs sont aussi abondantes, sinon plus, que celles provoquées par stimulation des troncs des vagues (tableau 27).*

2° *Les périodes latentes sont du même ordre, comme le manifeste le pourcentage des essais groupés d'après le moment de chute de la première goutte par rapport au début de la première stimulation des points électifs (tableau 28, à comparer au tableau 16, p. 85).*

3° *L'allure de la sécrétion est superposable à celle des sécrétions déterminées par stimulation des troncs des vagues. Le maximum se situe dans la deuxième ou troisième minute après la fin de la période latente. La sécrétion cesse en trois ou quatre minutes après la fin de la stimulation ;*

4° *Une stimulation prolongée détermine une sécrétion qui se continue pendant toute sa durée (fig. 22) ;*

5° *Quand on répète les stimulations, l'effet de la deuxième ou de la troisième dépasse assez souvent celui de la première ;*

TABLEAU 27

	Pourcentage des cas où la sécrétion maximum en une minute a été :			
	nulle	inférieure à 4 gouttes	de 4 à 13 gouttes	13 gouttes et plus
Pancréas <i>in situ</i>				
Stimulation des vagues	5,8 %	29,4 %	58,8 %	5,6 %
Stimulation des points électifs	0	16,6 %	58,3 %	25 %
Pancréas au cou				
Stimulation des vagues	7,1 %	30,4 %	59 %	3,5 %
Stimulation des points électifs	0 %	21 %	71,5 %	7,5 %

Pourcentages des expériences, sur pancréas *in situ* et sur pancréas au cou, dans lesquelles la sécrétion maximum observée par minute lors de la stimulation des vagues ou des points électifs a été d'un ordre de grandeur donné.

Les pourcentages ont eu pour base 17 expériences sur pancréas *in situ* et 83 expériences sur pancréas au cou. (Animaux chloralosés). Dans toutes ces expériences furent pratiquées des stimulations de troncs vagues, elles furent pratiquées dans 12 des 17 expériences sur pancréas *in situ* et dans 52 des 83 expériences sur pancréas au cou.

TABLEAU 28

Chute de la première goutte pendant :	Pancréas <i>in situ</i> (12 exp.)	Pancréas au cou (83 exp.)
les 15 à 30 premières secondes		1,06 %
les 30 à 60 — — —	25 %	8,5 %
la 2 ^e minute	50 %	50 %
la 3 ^e —	25 %	25,5 %
la 4 ^e —		10,6 %
la 5 ^e —		4,2 %

Pourcentages des essais groupés d'après le moment de la chute de la première goutte par rapport au début de la première stimulation des points électifs. (Animaux chloralosés.)

6° Aux sucs que fait sécréter une stimulation du vague, les sucs obtenus par stimulation directe du pancréas sont qualitativement comparables en tous points : inactivité tryptique, teneur en extrait sec, degré d'activité après addition de kinase ;

7° La stimulation des points électifs, comme celle des vagues, est empêchée par l'atropine, mais moins parfaitement, point sur lequel nous reviendrons plus loin.

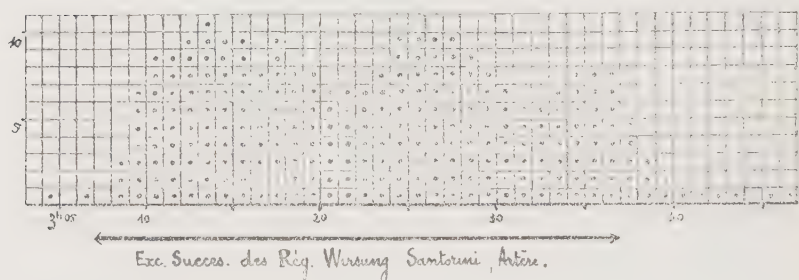


FIG. 22

Effet, sur la sécrétion, de stimulations successives des points électifs.

Pancréas prélevé sur un chien de 19 kgs. et transplanté au cou d'un chien perfuseur de 16 kgs. Animaux chloralosés. Transplantation à l'heure zéro.

La signification physiologique des points électifs

Peut-on considérer simplement les points électivement excitables que nous avons décrits dans le pancréas comme des lieux de passage que les fibres vagues centrifuges, concentrées en trois groupes, ne feraient que traverser telles qu'elles, sans discontinuité, avant de s'éparpiller dans la glande ? Ne faut-il pas plutôt les regarder comme des centres ganglionnaires intrapancréatiques ? C'est à cette deuxième façon de voir que nous nous inclinons. Nous lui trouvons un point d'appui dans certaines constatations histologiques d'où il résulte que le pancréas contient un grand nombre de cellules nerveuses, dont on a décrit notamment un amas dans l'un des

points que nous avons caractérisés comme électifs, à savoir le point juxta-pylorique. Mais nous fondons surtout notre opinion sur l'ensemble de nos constatations expérimentales se rapportant non plus aux caractères qualitatifs des effets que produit l'excitation des points dont il s'agit, mais à leur caractère quantitatif, c'est-à-dire à leur intensité.

1° La sécrétion que l'on obtient par excitation d'un point électif quelconque est égale et souvent supérieure à celle que détermine l'excitation du bout périphérique du nerf (tableau 27, page 127), alors qu'elle devait être moindre, si les conducteurs de ces derniers étaient en cause tels quels ;

2° Les effets sécrétoires obtenus respectivement avec chacun des trois points électifs sont sensiblement, dans l'ensemble, d'égale intensité. Cela donnerait à supposer, dans l'hypothèse suivant laquelle les stimulations porteraient simplement sur le prolongement direct des fibres du nerf vague, que le nombre de ces fibres serait sensiblement le même dans les trois points. Or, tel n'est pas le cas. Comme nous l'avons montré par ailleurs, la stimulation des nerfs perd la plus grande partie de son efficacité quand leurs connexions avec le pancréas sont réduites à la région juxta-pylorique ou à celle du canal de Wirsung, et cela indique qu'en ces régions, auxquelles correspondent deux des points électifs, les fibres sécrétoires vagues ne passent qu'en nombre assez limité, tandis que la plupart abordent la glande au niveau du canal de Santorini, où l'autre point électif a son siège ;

3° Quand on exerce sur un des trois points électifs une stimulation soutenue, la sécrétion provoquée finit par décroître ; si l'on transporte alors les électrodes sur un autre des points électifs, la courbe sécrétoire remonte au niveau maximum qu'elle avait atteint, sans le dépasser, et nous en inférons que l'affaiblissement d'effet de la stimulation première ne doit pas être lié à un épuisement des éléments glandulaires, mais à une diminution d'excitabilité (peut-être par suite d'un phénomène de polarisation) des éléments nerveux directement stimulés. Que l'on obtienne ainsi le même maximum de sécrétion avec l'un comme avec l'autre des deux points électifs, c'est là encore un témoignage de leur équivalence fonctionnelle.

Une hypothèse que nous nous contentons d'exprimer en quelques mots, rendrait compte de ces différents faits. *Les points électifs seraient à regarder comme des centres reliés entre eux.* Grâce à leurs connexions, une stimulation électrique (du moins une stimulation forte, celle que nous réalisions étant telle) qui excite l'un d'eux au maximum, exciterait de même tous les autres par irradiation, et ainsi s'expliquerait l'équivalence des réactions sécrétoires quel que soit le point électif directement stimulé.

Ne serait-ce pas sur les centres dont nous présumons l'existence aux points électifs que porteraient les actions spéciales que nous avons vu être produites (p. 37) par le curare et par l'atropine sur la sécrétion du pancréas et s'exercer sur la glande directement ?

De toute manière, croyons-nous, *les points électivement excitables que nous avons mis en évidence dans le pancréas sont d'une qualité physiologique particulière, à laquelle doivent correspondre des attributions fonctionnelles déterminées.*

Il n'est peut-être pas sans intérêt de faire remarquer, à l'appui de ces suggestions, que l'atropine ne se comporte pas exactement de même, quant à son action empêchante sur les stimulations sécrétoires, vis-à-vis des troncs vagues et vis-à-vis des points électifs ; vis-à-vis de ces derniers, son action est plus faible. Après les hautes doses, elle commence de se manifester une fois l'action excitante disparue, et la stimulation des points électifs ne provoque alors qu'un effet très minime (une à deux gouttes à la minute) ; cet effet, tout en s'accroissant avec les stimulations ultérieures, ne dépasse pas quatre gouttes à la minute.

TROISIÈME PARTIE

Tentatives de mise en jeu du système nerveux central pour provoquer la sécrétion pancréatique

Ayant réussi à obtenir tout à fait couramment, par stimulation directe du vague, la sécrétion de sucs pancréatiques non moins assimilables que les sucs de sécrétine au suc naturel quantitativement et qualitativement, ayant ainsi écarté les objections de principe qui faisaient encore répugner certains auteurs à admettre comme probable une intervention de ce nerf dans les conditions physiologiques, nous avons été conduits à nous proposer de mettre en jeu sa propriété excito-sécrétoire en agissant sur lui non plus directement, mais par l'intermédiaire des centres nerveux supérieurs.

Nous avons déjà rapidement exposé, dans notre aperçu historique, combien étaient devenues précaires nos connaissances sur le point de départ du réflexe qui, dans la digestion, était censé mettre en jeu le pouvoir sécréteur du vague. Les expériences d'Anna Tonkich (1924) sur deux chiens à fistule permanente et à muqueuse pylorique suturée chirurgicalement, celles de Delezenne, Hallion et Gayet (1927), comportant des méthodes de circulation croisée, n'ont pu confirmer la notion classique du point de départ intestinal de la mise en jeu réflexe des vagues. Anna Tonkich (1924-1925) a envisagé la muqueuse stomacale près du pylore comme le lieu d'origine possible de ce réflexe, mais cette notion ne s'accorde pas avec les résultats de Bylina (1912) qui, sur des chiens à muqueuse stomacale détruite, avait précisément montré l'action exercée par les graisses et les savons sur la sécrétion pancréatique après leur introduction dans l'estomac.

Nous avons également signalé que *certain auteurs pensaient avoir montré, avec succès, une influence excitatrice de la glycémie, sur les centres sécrétoires vagues*. C'est cette influence que nous avons étudiée, *sans pouvoir confirmer les expériences qui ont été récemment effectuées sur ce sujet*.

D'après les expériences de Walter (1899), l'ingestion de pain détermine une sécrétion pancréatique plus abondante que celle déterminée par l'ingestion des autres aliments. Frouin, en 1907, montre que l'addition (à raison de 10 à 20 0/0) de saccharose, de maltose et surtout de lactose à une solution d'acide chlorhydrique à 3,6 p. 1000 renforçait l'action excito-sécrétoire pancréatique de cette solution. Ce renforcement d'action se manifestait quand il introduisait, comparativement, la solution chlorhydrique sucrée et celle qui ne l'était pas, dans l'estomac d'un chien à fistules gastrique et pancréatique permanentes, ou bien encore quand il les introduisait dans le duodénum d'un chien à fistule pancréatique temporaire. Par contre, l'adjonction à la solution chlorhydrique des produits de la digestion des albuminoïdes diminuait l'effet excito-sécrétoire de la solution acide. L'action défavorable des peptones s'explique aisément par la diminution qu'elles déterminent dans l'acidité libre de la solution (Popielski 1908) ; quant à l'action favorisante des sucres, confirmée par Babkin et Sawitsch en 1921, elle peut donner lieu à diverses interprétations. On pourrait imaginer que ces substances suscitaient localement, dans l'intestin, des conditions physico-chimiques indéterminées entraînant une libération accrue de sécrétine sous l'influence de la solution d'acide chlorhydrique, mais certains auteurs ont pensé que l'action favorisante des hydrates de carbone pouvait tenir à une action élective de ces substances sur les centres sécrétoires du vague après leur absorption par l'organisme.

Cette interprétation du phénomène observé par Frouin nous paraît assez arbitraire. Il est douteux, étant donné ce que nous savons de la vitesse de l'absorption intestinale des sucres, qu'une quantité suffisante de glucose ait pu être absorbée pour venir influencer les centres pendant que se manifestait la sécrétion pancréatique ; Frouin, d'ailleurs, en rapportant ses expériences sur chiens à fistule temporaire,

signale avoir lié le pylore, par où, nous le savons, passe la très grande majorité des filets sécréteurs.

De graves critiques sont à adresser à d'autres séries d'observations, faites aussi bien chez l'homme que chez l'animal, d'après lesquelles une variation du taux de la glycémie, déterminée principalement par des injections d'insuline, agirait sur la fonction exocrine du pancréas. Rappelons simplement que les expériences, chez le chien, de Lambert et Hermann (1925), de Penau et Simonnet (1925) contredisent les résultats de Collazo et Dobreff (1925), qui avaient observé une augmentation de la sécrétion pancréatique après injection d'insuline chez des chiens à pylore lié. Les résultats observés chez l'homme, d'ailleurs très contradictoires, ne peuvent guère être pris en considération, puisque le pylore restait libre.

Mais, en faveur d'une action du taux de la glycémie sur les centres encéphaliques qui règlent la fonction exocrine du pancréas, parurent en 1928 et 1929 des travaux de La Barre et Destrée, dont ils se croyaient autorisés à conclure que l'hyperglycémie des centres encéphaliques, à laquelle ils attribuaient pour leur part une action insulino-sécrétoire, aurait aussi une action excitatrice sur la sécrétion externe du pancréas, une fois celle-ci déterminée et entretenue par une injection de sécrétine, tandis que l'hypoglycémie des centres aurait des effets tout opposés (1928, a et 1929, b). Leurs essais préliminaires (1928, b) leur auraient montré, d'une part, que l'injection intraveineuse de fortes doses de glucose ne déclenche pas la sécrétion pancréatique ; d'autre part, que la même injection, chez un chien soumis à une injection continue de sécrétine, ne détermine qu'une hyperglycémie fugace ; ils ont alors eu recours à la technique suivante qui permet de déterminer exclusivement dans les centres encéphaliques des variations glycémiques.

La tête d'un chien B, reliée au tronc uniquement par les deux vagues soigneusement respectés est intercalée suivant la technique de C. Heymans et Ladon (1925) sur la circulation carotido-jugulaire d'un chien A, que l'on rend hypo ou hyperglycémique, à un moment donné, par une injection intravei-

neuse d'insuline ou de glucose. La sécrétion pancréatique du chien B est entretenue par une injection continue de sécrétine. Au cours de leurs essais, La Barre et Destrée observent d'une part, lors de l'hypoglycémie des centres, une diminution considérable de la quantité de suc sécrété et en même temps une diminution de la valeur enzymatique du suc, et d'autre part, lors des hypoglycémies, des résultats opposés. Ayant constaté (1929, b) que l'hyperglycémie imposée aux centres ne modifie pas la circulation sanguine dans le tronc, c'est aux modifications glycémiques provoquées qu'ils rapportent les variations observées dans la sécrétion du pancréas. Ils confirmèrent l'action excito-sécrétoire centrale du glucose en faisant perfuser le pancréas par le sang carotido-jugulaire d'un autre animal, ce dernier étant soumis à une injection continue de sécrétine (1929, a).

Baxter (1932) aborda le même problème chez le lapin, animal qui, comme on le sait, présente une sécrétion pancréatique spontanée et uniforme, et par là permet d'étudier les influences accélératrices ou ralentissantes qui s'exercent sur la sécrétion pancréatique sans qu'il soit besoin de recourir à une injection de sécrétine. Les faits recueillis par cet auteur nous paraissent être d'une interprétation assez difficile. Il ne signale pas qu'une hyperglycémie provoquée détermine une augmentation du volume de suc émis ou de la quantité des ferments sécrétés ; par contre, une injection de glucose, pratiquée à un lapin rendu fortement hypoglycémique par injection préalable d'insuline, ramène à un taux normal la quantité de ferments sécrétés en abondance moindre pendant la phase d'hypoglycémie. Mais, fait paradoxal, tandis que la diminution de la sécrétion fermentaire nécessite la présence des vagues pour se manifester, la restauration de cette sécrétion par l'injection de glucose se fait aussi bien quand les vagues sont coupés que quand ils sont intacts. Le volume de suc émis est loin de suivre les variations que subit la sécrétion fermentaire, puisque le volume reste constant ou diminue pendant l'hypoglycémie, et cela que les vagues soient intacts ou coupés.

Dès juillet 1928 (1928, b), nous appuyant sur des expériences où nous utilisions le dispositif expérimental décrit

alors par La Barre et Destrée, nous avons émis des doutes sur l'interprétation de leurs résultats. D'après de nouvelles séries d'expériences que nous avons réalisées dans la suite, nous avons le droit de maintenir formellement la conclusion que nous avons énoncée : l'hyperglycémie des centres n'accélère pas une sécrétion entretenue par une injection de sécrétine. Telle est l'opinion où nous nous sommes confirmés après avoir répété les deux catégories de recherches sur lesquelles La Barre et Destrée s'étaient appuyés : 1° en hyperglycémiant exclusivement les centres chez un animal dont la tête était irriguée suivant le dispositif de C. Heymans et Ladon ; 2° en hyperglycémiant un chien dont le pancréas, laissé *in situ*, était perfusé par un autre chien et par suite échappait à l'hyperglycémie.

Nous allons exposer nos résultats et certains détails de technique.

CHAPITRE I

Expériences réalisées suivant le dispositif de C. Heymans et Ladon

Chez un chien B, dont l'encéphale est perfusé par le sang d'un congénère A et n'est relié au tronc que par les vagues, un écoulement de suc pancréatique est déterminé et entretenu par une injection continue et régulière de sécrétine.

En juillet 1928, dans neuf expériences de cette sorte, nous avons observé trois fois seulement, après injection de glucose au chien A (1 gr. par kg.), une augmentation de la sécrétion pancréatique, que nous avons tout lieu de considérer d'ailleurs comme indépendante de l'hyperglycémie centrale, car elle ne lui succédait qu'après un trop long délai pour en être l'effet et elle n'était pas modifiée par la section des vagues au cou.

Mais, dans ces expériences, il y avait une cause d'erreur dont nous nous sommes rendu compte par la suite : le pylore

avait été lié globalement, si bien que la presque totalité des filets sécrétoires pancréatiques des vagues avait été mise hors de cause. Aussi, en avril 1930, avons-nous réitéré nos investigations en prenant cette fois la précaution de ne lier que la muqueuse pylorique, mais nos résultats n'en furent pas moins négatifs (9 expériences).

Au retour d'un séjour à Bruxelles, nous avons, en juillet 1930, effectué encore huit nouvelles expériences. Les courbes ci-jointes (fig. 23), en expriment les résultats. Comme elles le montrent, on est loin d'obtenir toujours, durant l'injection continue de sécrétine, une sécrétion pancréatique tout à fait constante, mais, de toute manière, on ne constate sur les courbes, après injection de glucose, aucune modification qu'il soit permis d'interpréter conformément aux vues de La Barre et Desrêe. Alors même qu'avant injection le flux pancréatique est sensiblement étale, on ne le voit pas présenter à la suite de l'injection la variation qu'ils signalent comme caractéristique, à savoir : une augmentation de sécrétion qui commencerait au bout de cinq à vingt minutes et qui pourrait se poursuivre pendant une heure ou deux. D'autre part, quand la courbe de sécrétion présente au préalable un certain degré d'instabilité, rien, dans son allure après l'injection, ne manifeste aucune réaction excito-sécrétoire du pancréas ; les variations que l'on observe alors sont de l'ordre des variations spontanées antécédentes et peuvent, au surplus, consister en des diminutions. Dans une seule de nos huit expériences (courbe VIII), nous avons vu, après l'injection de glucose, se produire une augmentation de la sécrétion ; celle-ci, antérieurement étale depuis quarante-cinq minutes, a commencé de s'élever au bout de dix minutes. Mais la section des nerfs vagues, vingt minutes après l'injection, n'a influencé en rien la progression de cette dernière, qui s'est poursuivie par la suite.

Si, au lieu d'injecter la sécrétine à des animaux dont la tête, reliée au tronc par les vagues, était perfusée par un autre chien, nous pratiquions simplement les injections de sécrétine à un tronc complètement décapité, de manière à exclure toute intervention de l'encéphale, les réponses sécrétoires n'en présentaient pas moins les mêmes variations. Sur six expé-

riences ainsi réalisées, dans l'une le flux sécrétoire se maintint à un taux constant, dans deux il tendit à décroître pro-

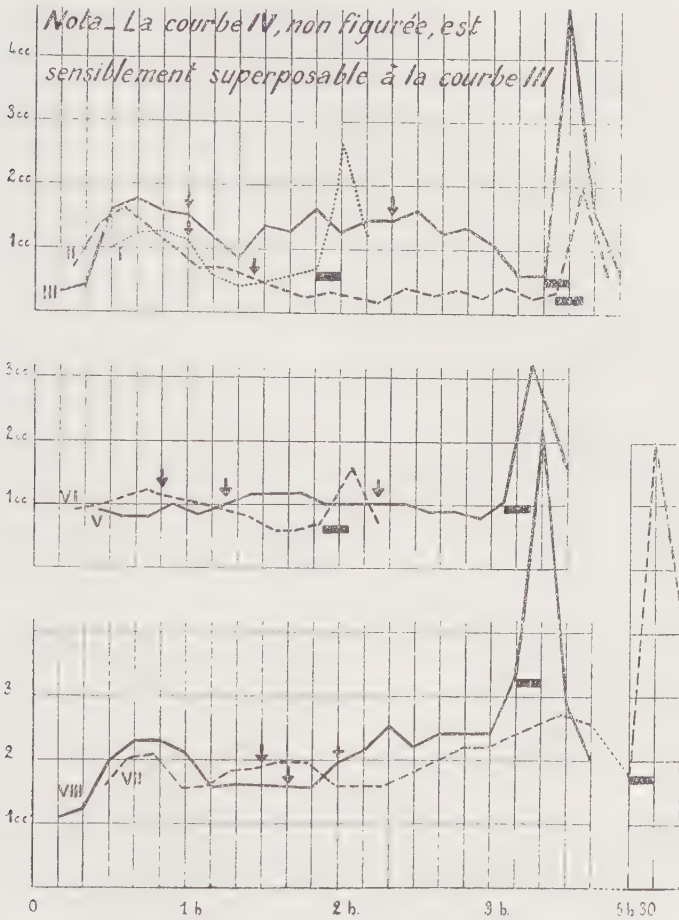


FIG. 23

Courbes de la sécrétion pancréatique dans huit expériences numérotées de I à VIII, concernant l'action excito-sécrétoire attribuée à l'hyperglycémie encéphalique.

En abscisses : les temps à partir du début de l'injection continue de sécrétine dans le tronc de l'animal réactif, l'intervalle entre deux lignes verticales représentant 10 minutes. En ordonnées : les quantités de suc émis en 10 minutes. Les flèches indiquent le moment des injections de glucose (1 gr. par kg. en solution à 20 0/0) dans le sang de l'animal perfusant la tête ; les rectangles noirs indiquent des excitations électriques du vague dans le thorax de l'animal réactif ; la croix appartenant à la courbe VIII indique le moment de la section des vagues au niveau du cou.

gressivement, et dans les trois autres, après avoir présenté les fluctuations initiales habituelles (ascension puis décroissance), il tendit à augmenter progressivement.

Ces augmentations progressives sont à rapprocher de celles qu'observa Lalou (1912) ; il constata que des injections discontinues de sécrétine, faites à des intervalles réguliers, déterminent, au bout d'un certain temps, des sécrétions de plus en plus abondantes. Nos expériences sur troncs décapités montrent que des augmentations progressives de la

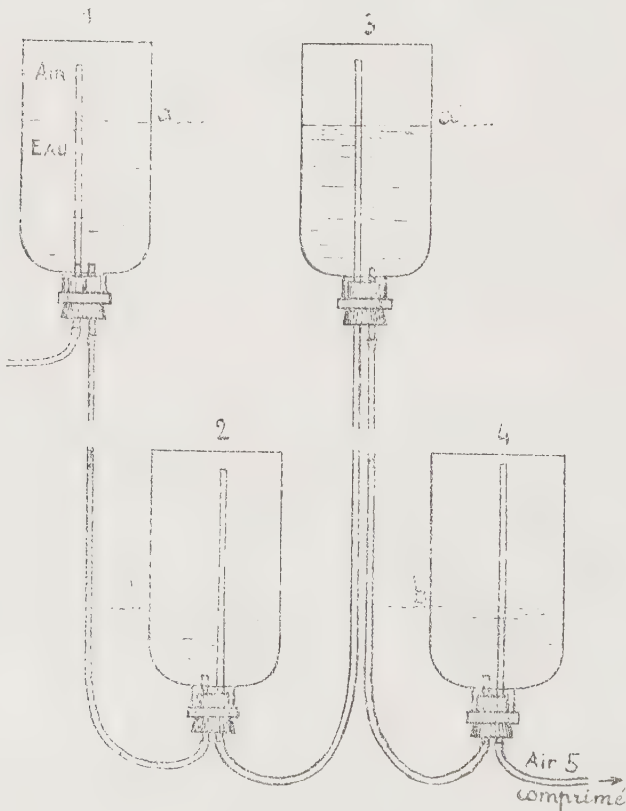


FIG. 24

Schéma d'un générateur d'air comprimé.

Les quatre flacons sont reliés par des tuyaux de caoutchouc. Le flacon n° 1 communiquant avec l'air ambiant avec l'air ambiant, la pression de l'air dans le flacon 4, exprimée en hauteur d'eau, égale la somme des différences de niveau d'eau : $ab + a'b'$.

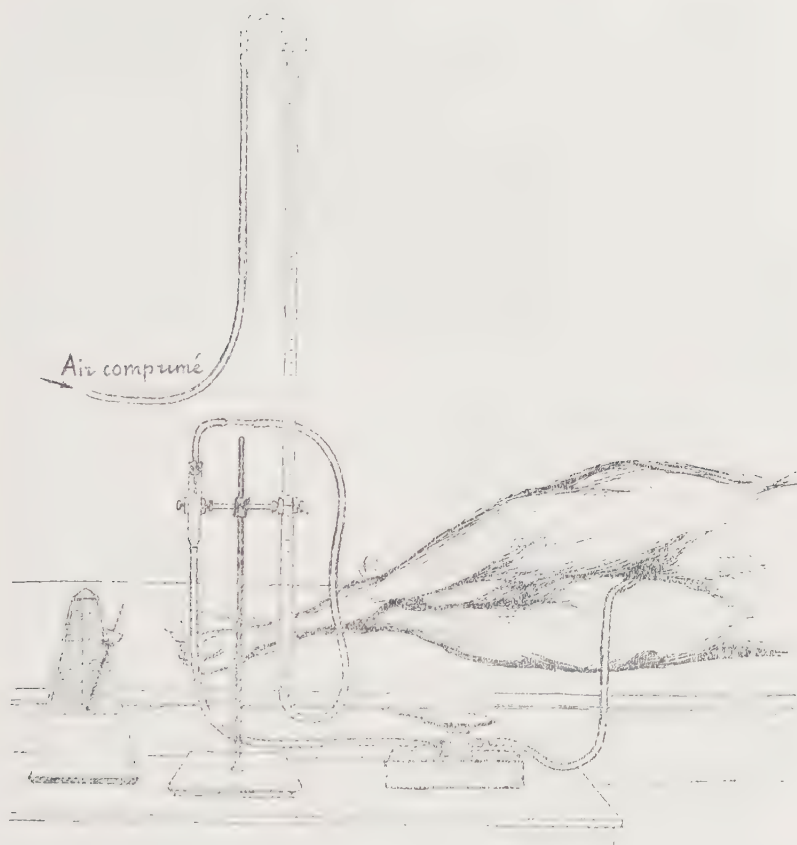


FIG. 25

Dispositif pour l'injection continue de sécrétine.

Le liquide, contenu dans une burette graduée, est propulsé par de l'air comprimé. Il traverse un goutte-à-goutte de Hallion. Un métronome sert à compter le nombre des gouttes par unité de temps. On règle ce nombre au moyen d'un robinet à pointeau.

sécrétion peuvent se manifester en dehors de toute intervention de l'encéphale, sans doute tiennent-elles principalement à des impuretés dont l'hormone sécrétine est accompagnée.

La Barre et Destrée (1930) avaient pensé que nos résultats négatifs étaient sans doute dus au fait que nous ne sommes pas « parvenus à obtenir au préalable une sécrétion constante chez nos chiens décapités. » A la vérité, dans les qua-

tre expériences qui ont été exécutées sous nos yeux dans leur laboratoire il s'est manifesté, pour obtenir cette constance, les mêmes difficultés que dans les nôtres, et en outre les résultats dont nous y avons été témoin n'ont pu que nous confirmer dans l'opinion que nous avons exprimée. Nous avons, quant à nous, pris soin d'injecter la sécrétine de façon continue et régulière dans le tronc de B. Le dispositif que nous avons utilisé à cet effet et dont nous surveillons avec attention le fonctionnement est un dispositif institué par MM. Hallion et Gayet. il est représenté par les figures 24 et 25 : le liquide s'écoulait goutte à goutte, propulsé par de l'air comprimé, et nous avons deux critères de la régularité de l'injection ; le rythme de succession des gouttes apprécié à tout instant au métronome et la variation du niveau du liquide dans la burette, ce niveau étant noté toutes les cinq minutes.

Dans toutes les expériences que nous venons de rapporter, *l'excitabilité des centres encéphaliques*, il importe de le dire, *était bien conservée*. Nous en avons pour témoignage, en fin d'expérience, les modifications du rythme du pouls et de la pression artérielle que déterminait, par anémie de la tête, le pincement des deux carotides perfusantes. L'intégrité des fibres excito-sécrétoires du vague était d'autre part attestée, comme on le voit sur nos courbes, par l'effet sécrétoire que déterminait l'excitation de ce nerf dans le thorax.

Aussi nous paraît-il certain que l'hyperglycémie des centres, par la technique employée, ne détermine aucune modification de la sécrétion pancréatique.

CHAPITRE II

Influence d'une hyperglycémie de l'encéphale sur la sécrétion d'un pancréas irrigué *in situ*

Nous avons répété des expériences de La Barre et Destrée (1929, a) dont nous rappellerons brièvement le thème. On fait perfuser isolément le pancréas d'un chien B en y dérivant le sang carotido-jugulaire d'un chien A. Par une injection continue de sécrétine à ce dernier, on entretient dans

le pancréas qu'il perfuse une sécrétion continue. Si l'on rend alors hyperglycémique le chien B, cette sécrétion augmente, d'après La Barre et Destrée, et cela ne saurait être que par l'intermédiaire du système nerveux de B.

Nous avons déjà réalisé antérieurement des expériences consistant à faire perfuser chez un chien le pancréas *in situ* par un autre chien, en vue de rechercher une action éventuelle du système nerveux central sur l'insulino-sécrétion. Nous nous étions heurtés à la difficulté de réaliser l'isole-

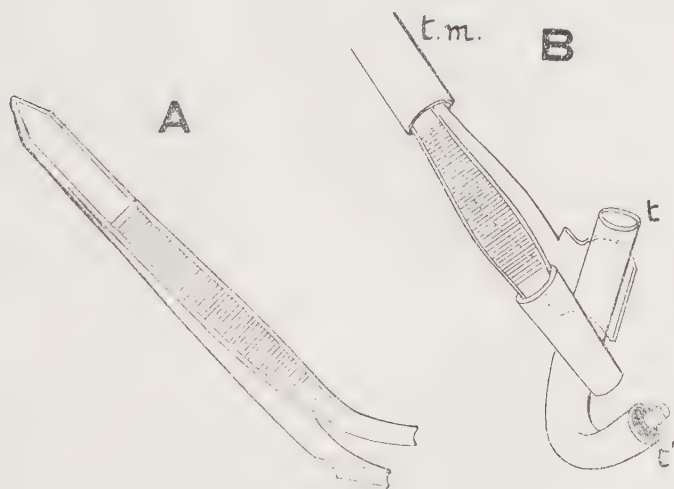


FIG. 26

En A : pince permettant d'opérer avec de petits tubes de Payr de quelques mm. et de réaliser les anastomoses dans la profondeur de l'abdomen.

En B : Pince utilisée pour réaliser, avec un tube de verre *t* comme tuteur, l'anastomose pancréatico-jugulaire. T. m. : tube métallique assurant la contention de la pince.

ment circulatoire de cette glande. Cependant, nous avons pris grand souci de lier avec soin, en les abordant par de petites boutonnières pratiquées sur le mésentère, tous les vaisseaux qui nous semblaient susceptibles d'établir des intercommunications (ligatures sur les vaisseaux épiploïques de la grande et de la petite courbure, sur l'arcade située au-des-

sous du canal de Wirsung, sur les mésos unissant le pancréas au tronc porte, exclusion de la portion splénique du pancréas et de son processus unciforme). Néanmoins, nous avons relevé dans la veine pancréatique, quand nous rendions hyperglycémique le chien A, une augmentation du sucre pouvant aller jusqu'à 20 0/0, fait dénonçant des intercommunications qui devaient persister par des petits vaisseaux ganglionnaires avoisinant le hile du foie et la veine pancréatique. *Nous avons mis au point certains détails de technique avantageux* pour permettre, l'opération une fois terminée, de réfermer l'abdomen, d'éviter ainsi aux viscères toute dessiccation, toute perturbation de température, de conserver à la glande perfusée sa position naturelle, sans déplacement, sans tiraillement, pendant les investigations ultérieures, conditions qui nous paraissaient particulièrement satisfaisantes pour rechercher l'action éventuelle de l'hypoglycémie des centres sur la sécrétion pancréatique.

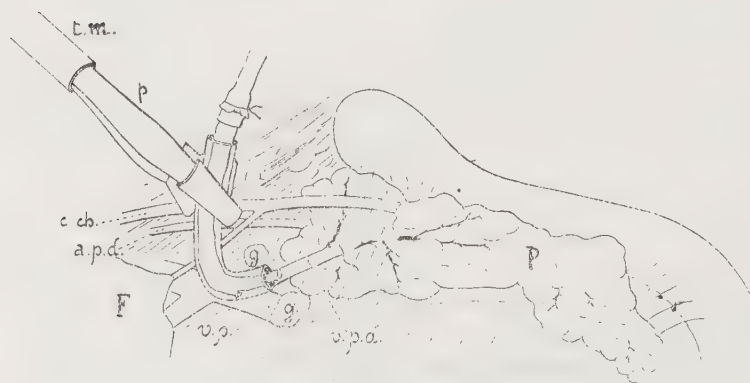


FIG. 27

Schéma indiquant le mode de présentation de la jugulaire du perfuseur à anastomoser avec la veine pancréatico-duodénale : v. p. d.

P : pancréas. F : foie. a. p. d. : artère pancréatico-duodénale. c. ch. : canal cholédoque. v. p. : veine porte. g. : ganglion.

Après l'anastomose, la position du tube est maintenue en nouant le fil qui assujettit la veine pancréatico-duodénale au tube de Payr à un autre fil serré sur le canal hépatique, qui se trouve en arrière du tube.

Nous avons été amenés à prolonger l'artère carotide par le canal que formait une artère fémorale avec l'artère poplitée lui faisant suite et la plus longue des deux branches terminales de celle-ci, branches dont l'une ou l'autre présentait un diamètre convenable pour être anastomosée, une fois munie d'un tube de Payr, avec l'artère pancréatico-duodénale à son entrée dans le pancréas. Le tube de Payr devant mesurer quelques millimètres de longueur seulement, pour le manœuvrer nous avons modifié la pince de Tournade et Chabrol, si pratique par ailleurs. Dans celle que nous avons confectionnée (fig. 26 a), une direction longitudinale était donnée aux rigoles qui, creusées en regard l'un de l'autre, fixent en se rapprochant le tube de Payr. De ce dernier notre pince ne coince que l'extrême bord, sur une largeur d'un millimètre environ, en laissant accessible tout le reste, qui est juste suffisant pour les manipulations nécessaires. Le serrage de la pince est maintenu non par un anneau, mais par un tube métallique engainant, assez long, dont la manipulation permet à un aide d'orienter le tube de Payr sans introduire sa main dans l'abdomen, où elle serait gênante.

La jugulaire du perfuseur était prolongée par deux autres jugulaires, l'une d'entre elles comprenant une de ses branches de bifurcation, dont le calibre se rapproche de celui de la veine pancréatique. Cette dernière étant dirigée vers le dos, et le foie empêchant de l'aborder de ce côté, il a fallu incurver en crosse la rallonge jugulaire qui, par la voie ventrale, devait y aboutir. C'est pourquoi le segment terminal est engainé (fig. 26 B et fig. 27) dans un tube de verre ; il est fixé à l'extrémité de celui-ci par son tube de Payr terminal, au moyen de cire Gollaz. Le tube de verre est saisi par une pince dont les mors, l'un conformé en gouttière et l'autre oblong, sont garnis de caoutchouc. On maintient cette pince serrée en l'engageant à force dans le tube métallique mentionné plus haut.

Grâce à notre façon de procéder, l'abdomen pouvait être aisément refermé à la fin de l'intervention ; un anneau métallique, fixé à la paroi abdominale, permettait alors le passage des vaisseaux perfusant le pancréas *in situ*.

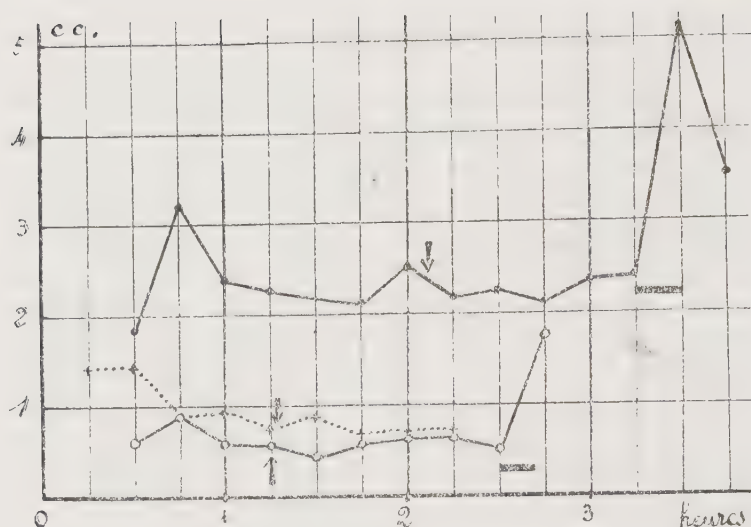


FIG. 28

Influence de l'hyperglycémie sur la sécrétion du pancréas d'un chien B, irrigué *in situ* par le sang carotido-jugulaire d'un chien A soumis à une injection continue de sécrétine.

En abscisses : les temps à partir du début de l'injection continue de sécrétine au chien A, l'intervalle entre deux lignes verticales représentant 15 minutes. En ordonnées : les quantités de suc émises en 15 minutes. Les flèches indiquent le moment des injections de glucose (1 gr. par kg. en solution à 20 0/0) dans le sang du chien B ; les rectangles noirs indiquent des excitations électriques du nerf vague dans le thorax du chien B.

Six expériences furent réalisées de la sorte, dans lesquelles la sécrétine était injectée de façon continue et régulière au chien A, qui perfusait le pancréas de B. Dans trois de ces expériences, du glucose (1 gr. par kg.) fut injecté à B. Dans ces trois expériences, l'hyperglycémie n'a pas produit d'effet significatif sur la sécrétion pancréatique (fig. 28). Celle-ci ne s'est pas comportée autrement que dans les trois autres expériences, expériences témoins, c'est-à-dire sans injection de glucose.

Ainsi, les résultats de ces deux séries d'expériences nous interdisent de souscrire à l'opinion suivant laquelle la sécrétion pancréatique est augmentée par l'hyperglycémie des centres.

Comment donc est mis en jeu le système vagal ? De nouvelles recherches sont nécessaires à ce sujet.

Conclusions

Les caractères de la sécrétion pancréatique provoquée par la stimulation électrique des nerfs vagues présentent, au point de vue de la physiologie du pancréas et aussi de la physiologie générale, une importance particulière, en raison de l'intérêt qu'on leur attache et des controverses qui se sont poursuivies à leur propos. Les caractères à considérer principalement sont ceux par lesquels le « suc de vague » est apparu comme différent du suc naturel et du « suc de sécrétine », à savoir : sa faible abondance, son pouvoir protéolytique propre, sans le concours de l'entérokinase, enfin son taux élevé de concentration. A ce sujet, nous avons abouti à des conclusions qui s'écartent des notions classiques.

Nous avons recueilli des données nouvelles sur le trajet que suivent les fibres excito-sécrétoires fournies par le vague au pancréas et dont la connaissance précise importe à l'expérimentateur.

Des tentatives que nous avons faites pour mettre en jeu la propriété de ces fibres non plus directement, mais par l'intermédiaire des centres, nous ont fait mettre en doute la valeur démonstrative de certaines recherches antérieurement réalisées à ce sujet.

1. La stimulation électrique du nerf vague peut déterminer couramment, ce qui n'avait pas été antérieurement réalisé, des sécrétions pancréatiques abondantes, aussi abondantes que celles dont on obtient communément l'émission par les injections de sécrétine. Ce nerf apparaît donc apte à l'action sécrétoire — disons à l'action émissive, pour spécifier qu'il s'agit ici du volume émis — dans une mesure non point modique, précaire, mais véritablement très ample.

2. La stimulation électrique du nerf vague permet d'obtenir de façon constante, contrairement à ce que l'on avait cru, un suc présentant, à son émission, l'inactivité protéolytique qui caractérise le suc naturel avant l'addition d'entérokinase, et que l'on avait reconnue au suc de sécrétine. Le suc vagal, tout comme ces derniers, ne manifeste une auto-activation spontanée que tardivement et dans une faible me-

sure, même si l'on favorise ce phénomène par un séjour de vingt-quatre heures dans l'étuve à 39°.

Dans un certain nombre de nos expériences, les sucs vagues ont manifesté une auto-activation prononcée, mais alors, les sucs de sécrétine obtenus dans une expérience donnée présentaient parallèlement semblable anomalie. Ce fait donne à penser que, si l'auto-activation a été souvent accusée dans les sucs vagues, c'est en raison de l'état général consécutif aux traumatismes sévères qu'exige l'obtention de ces sucs et à l'influence desquels les sucs de sécrétine eux-mêmes n'échappent point. La protéolyse par laquelle se caractérisait l'auto-activation était moins intense avec les sucs de sécrétine qu'avec les sucs vagues, mais cela paraît s'expliquer par le fait que les sucs vagues, étant relativement plus riches en extrait sec, le sont aussi en trypsinogène et que par suite, toute chose égale d'ailleurs, il s'y développe, par auto-activation, une plus grande quantité de trypsine, sans qu'il soit besoin de supposer au suc que fait sécréter le nerf vague des qualités intrinsèques particulières quant à la labilité de son trypsinogène. Signalons que la filtration sur collodion supprime le phénomène de l'auto-activation sans modifier sensiblement la teneur en trypsinogène.

3. Nous avons constaté, comme les physiologistes russes, que le suc vagal est relativement très concentré. Mais il nous revient d'avoir établi qu'il en est ainsi alors même qu'il est abondamment sécrété. Il est très riche en extrait sec. Il l'est aussi, corrélativement, en trypsinogène ; nous nous en sommes rendu compte en y dosant le pouvoir tryptique après addition d'entérokinase. Nous avons obtenu la même puissance protéolytique avec le suc de sécrétine qu'avec le suc vagal, à condition d'employer ces deux sucs en quantités voulues pour réaliser un poids égal d'extrait sec.

Signalons un autre fait que nous avons noté. Si nous avons constaté dans la majorité des cas, comme les physiologistes de l'Ecole russe, qu'avec la répétition des stimulations la concentration des sucs vagues diminuait, nous devons ajouter qu'en laissant s'écouler un temps assez long entre les stimulations, nous avons vu la teneur en extrait sec de nos sucs, sans que variât leur vitesse d'émission, rester

constante et même augmenter, ainsi d'ailleurs que cela se produit également pour des sucs de sécrétine que nous faisons sécréter à des intervalles assez longs.

4. Quand on fait intervenir une stimulation du vague au cours d'une sécrétion préalablement déterminée par le processus hormonal, le suc s'enrichit en extrait sec ; ce fait, déjà observé et que nous confirmons, cadre avec la doctrine, actuellement soutenue, suivant laquelle la sécrétion de l'eau et des sels serait déterminée par le processus hormonal, celle de la matière protéique et des ferments par le processus nerveux, surajouté. Mais nous avons observé, expérimentalement, que la superposition de ce dernier augmentait appréciablement le volume du suc émis en même temps que sa teneur en protéines et en trypsinogène.

5. Aux trois points de vue que nous avons précédemment considérés (abondance, inactivité protéolytique, concentration), nous avons obtenu sensiblement les mêmes résultats avec des pancréas transplantés au cou, suivant une technique que nous avons décrite, qu'avec des pancréas *in situ*, abstraction faite de différences légères que nous avons signalées.

6. D'après nos recherches, d'autant plus valables, pensons-nous, que nous y avons obtenu des sécrétions particulièrement abondantes, il y a lieu de réviser les notions demeurées classiques concernant les particularités de la réponse sécrétoire aux stimulations vagues.

Cette réponse se manifeste dès la première stimulation du nerf et avec une période latente toujours notable, la première goutte tombant pendant la première ou la deuxième minute dans la majorité des cas. S'il advient que la première stimulation soit inefficace, les stimulations ultérieures le sont aussi. Dans la majorité des cas, l'intensité de la réponse sécrétoire s'accroît avec la deuxième stimulation, parfois encore avec la troisième, puis il y a rétrocession de l'effet sécrétoire.

Sous l'influence des stimulations répétées, la durée de la période latente en moyenne s'abaisse légèrement.

Considérée dans son allure générale, la courbe sécrétoire, avec des stimulations durant trois à cinq minutes, at-

teint son maximum généralement pendant la stimulation, parfois dans la minute suivante ; jamais, contrairement aux physiologistes russes, nous n'avons vu son maximum différer davantage. Avec des stimulations durant dix à trente minutes, la sécrétion, après avoir rapidement atteint une vitesse de six à onze gouttes par minute, s'y maintient jusqu'à la fin de la stimulation, ce qu'elle ne fait pas intégralement quand elle s'élève davantage tout d'abord.

Les données qui précèdent se rapportent au pancréas *in situ* ; elles ne diffèrent pas sensiblement avec le pancréas au cou, sauf qu'ici la période latente est plus longue, le maximum de sécrétion plus tardif et que, lors des stimulations répétées, le plus souvent l'intensité de la réponse n'augmente pas ou même décroît.

La courbe sécrétoire est continue et régulière, sans saccades toutes les fois que la canule pancréatique reste perméable correctement.

En résumé, de toutes les particularités qui, d'après les données jusqu'à présent classiques, singularisaient la réponse sécrétoire du pancréas aux stimulations vagales, deux seulement sont à retenir : la précession d'une période latente et son raccourcissement en même temps que l'augmentation du flux sécrétoire sous l'influence de la répétition des stimulations. Encore est-il qu'une remarque s'impose : la période latente ne dure en général qu'une à deux minutes ; son raccourcissement n'est prononcé que dans le cas où le pancréas présente une sécrétion spontanée entre les stimulations, enfin l'augmentation du flux ne se maintient guère après la troisième stimulation.

7. La durée relativement longue de la période latente et son raccourcissement éventuel par répétition des stimulations ont été interprétés de différentes manières. Des mesures particulièrement précises du débit sanguin de la veine pancréatique nous ayant montré qu'une vasodilatation se manifeste avant que prenne fin la période latente, il en résulte que la persistance relativement prolongée de cette période ne saurait être subordonnée à la mise en jeu sous l'influence de la stimulation électrique, de fibres vasoconstrictives que contiendrait le nerf vague.

8. L'analyse des courbes pléthysmographiques, l'examen de coupes histologiques des canaux pancréatiques, où il n'existe pas de fibres musculaires transversales, enfin des expériences de perfusion de ces canaux, nous font exclure également l'hypothèse suivant laquelle le suc pancréatique serait retardé dans son écoulement par une striction active de ses voies évacuatrices, qui lui imposerait une rétention initiale.

9. Au reste, il ne semble pas nécessaire d'invoquer la présence de filets inhibiteurs proprement dits dans les vagues pour expliquer la latence observée ; celle-ci, qu'on retrouve aussi dans la sécrétion que provoque la sécrétine, correspond sans doute au temps que requiert la glande pancréatique elle-même pour manifester l'excitation sécrétoire que lui communique le nerf.

En soumettant au contrôle expérimental l'hypothèse de la formation, au cours de la stimulation vagale, d'une substance capable de déclencher le fonctionnement du pancréas avec les particularités qui caractérisent la réponse de cette glande à la stimulation nerveuse, nous n'avons pas constaté que le sang sortant d'un pancréas mis en activité par stimulation des vagues fût doué d'action excito-sécrétoire vis-à-vis d'un autre pancréas.

10. D'après l'étude que nous avons faite systématiquement du trajet des fibres excito-sécrétoires fournies au pancréas par les nerfs vagues, les notions importantes que l'on doit à Popielski sur cette question, pratiquement très intéressante pour l'expérimentateur, demandent à être complétées sur certains points et corrigées sur d'autres.

Les fibres excito-sécrétoires pancréatiques sont réparties sensiblement dans les mêmes proportions entre les deux nerfs vagues.

Concernant le trajet de ces fibres jusqu'au pancréas, nos recherches nous permettent d'apporter aux indications fournies par Popielski les compléments et rectifications qui suivent : 1° les fibres destinées à cheminer dans l'épaisseur de la musculo-séreuse pylorique n'abordent l'estomac qu'au niveau du tiers inférieur de la petite courbure ; 2° au delà

du pylore, ces fibres descendent en grande partie dans l'épaisseur de la paroi duodénale, de manière à gagner le pancréas non seulement au niveau du ligament gastro-hépatico-duodénal, mais encore en deux autres lieux, dont l'un correspond au canal pancréatique accessoire et l'autre, plus éloigné, au canal de Wirsung. 3° Une faible partie des fibres excito-sécrétoires ne passent point par le pylore ; elle gagne le pancréas par le filet hépatique du vague gauche.

11. Il existe dans le pancréas, au niveau de sa surface, trois points qui se distinguent nettement du reste de l'organe en ce que leur excitation électrique détermine une réaction sécrétoire intense, et que nous avons appelés « points électifs. » Ils siègent respectivement dans la région juxta-pylorique de la glande, dans celle du canal accessoire et dans celle du canal de Wirsung. Ils appartiennent manifestement, d'après la nature et l'allure des réactions que leur stimulation suscite, au système vagal. Nous inclinons à les considérer, d'après un certain nombre de faits, comme représentant des centres nerveux ganglionnaires reliés entre eux, plutôt que de simples lieux de passage que des groupes de fibres vagues ne feraient que traverser.

12. D'après certains auteurs, le sucre sanguin aurait, sur la sécrétion pancréatique entretenue par une injection continue de sécrétine, une action variable suivant le taux de la glycémie, action qui s'exercerait au niveau de l'encéphale et serait transmise par les vagues. Cela résulterait d'expériences qui consistent à faire perfuser l'encéphale et le pancréas par deux sangs différents, de manière à faire varier la glycémie du premier tout en entretenant un certain taux de sécrétine dans le second. A cet effet, on fait perfuser, par le sang d'un chien, soit l'encéphale, soit le pancréas d'un autre chien. Nous avons vainement, en multipliant les précautions de toutes sortes et en améliorant, croyons-nous, appréciablement les techniques, cherché à reproduire les résultats qu'on avait annoncés.

Bibliographie

- AFANASSIEW UND PAWLOW (Joh.). 1878. — Beiträge zur Physiologie des Pankreas. Arch. f. Physiol., XVI, 173-179.
- ANREP (G. von). 1914. — The influence of the vagus on pancreatic secretion. J. of. Physiol., XLIX, 1-9.
1915. — The influence of the vagus on pancreatic secretion. J. of. Physiol., L, 420-433.
- ARSCHAWSKY (J. A.). 1930. — Zum Einfluss der Veränderung der Blutreaktion auf die Pankreassekretion. Pflüger's Arch., CCXXIV, 128-139.
- BABKIN (B. P.) AND STARLING (E. H.). 1904. — Nachr. d. Kaiserl. Milit. Med. Akad., XLIX, 93 ; cité par Baxter : 1931, a.
1926. — A method for the study of the perfused pancreas. J. of. Physiol., LXI, 245-247.
- BABKIN (B. P.) und SAWITSCH (W. W.). 1908. — Zur Frage über den Gehalt an festen Bestandteilen in dem auf verschiedene Sekretionserreger erhaltenen pankreatischen Saft. Zeitsch. f. Physiol., LVI, 321-342.
1921. — Ueber den Einfluss säurer Zuckerlösungen auf die Fermentsekretion des Pankreas (J. russe de Physiol., III, 143 (travail cité par La Barre et Destrée, 1929, b.)).
- BABKIN (B. P.) und TICHOMIROW (N. P.). 1909. — Zur Frage der gegenseitigen Beziehungen zwischen der proteolytischen Kraft, dem Stickstoffgehalt und dem Gehalt an festen Bestandteilen im Saft der Bauchspeicheldrüse. Zeitsch. f. Physiol. Chem. LXII, 468-491.
- BABKIN (B. P.), RUBASCHKIN (W. J.) und SAWITSCH (W. W.). 1909. — Ueber die morphologischen Veränderungen der Pankreaszellen unter der Einwirkung Verschiedenartiger Reize. Arch. f. mikrosk. Anat., LXXIV, 68-104.
- BABKIN (B. P.) und ISHIKAWA (H.). 1912. — Zur Frage über den Mechanismus der Wirkung des Fettes als sekretorischen Erregers der Bauchspeicheldrüse. Pflüger's Arch., CXLVII, 288-334.
- BABKIN (B. P.). 1924. — The influence of blood supply on pancreatic secretion. J. of. Physiol., LIX, 434-442.
1928. — Die äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin.

- BAXTER (Stewart G.). 1931. *a.* — Continuous pancreatic secretion in the rabbit. *Amer. J. of. Physiol.*, XCVI, 343-348
1931, *b.* — Nervous control of the pancreatic secretion in the rabbit, *ibid.* XCVI, 349-355.
1932. — Blood sugar concentration and pancreatic secretion in the rabbit. *Quart. J. of. exper. Physiol.*, XXI, 355-363.
- BAYLISS (B. P.) and STARLING (E. H.). 1902. — The mechanism of pancreatic secretion. *J. of. Physiol.*, XXVIII, 325-353.
1903. — The proteolytic activities of the pancreatic juice. *J. of. Physiol.*, XXX, 61-83.
- BAYLISS (B. P.). 1926. — Principles of general Physiology. (London).
- BECKER (N.). 1893. — Contribution à la physiologie et à la pharmacologie de la glande pancréatique. II. De l'influence des solutions de bicarbonate de soude, de sel marin, d'acide carbonique et de quelques eaux alcalines sur la sécrétion du suc pancréatique. *Arch. des Sc. biol.*, II, 433-461.
- BERNARD (Claude). 1856, *a.* — Leçons de Physiologie expérimentale appliquée à la médecine. Paris. 8 Leçons sur le pancréas, p. 170-379.
1856, *b.* — Influence de l'alcool et de l'éther sur des sécrétions du tube digestif, du pancréas et du foie. *Gaz. Méd.*, XI, 295.
1859. — Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris. t. II. Deux leçons sur le pancréas, p. 300-370.
- BERNSTEIN (N. O.). 1869. — Zur Physiologie der Bauchspeicheldrüsensonderung. *Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig*, II, 1-36.
- BEZNAK (A. de). 1932. — Die autacöide Aktivität des venösen Blutes von sezernierenden Submaxillardrüsen. *Pflüger's Arch.*, CCXXIX, 719-729.
- BRITTON (S. W.). 1925. — Studies on the conditions of activities in endocrine glands. XVIII. The nervous control of insulin secretion. *Amer. J. of. Physiol.*, LXXIV, 250-308
- BUCHSTAB (J. A.), 1904. — Soc. des méd. russes, St-Petersbourg, CIX, 1365.
1905. — Le travail du pancréas après la section des nerfs pneumogastriques. *J. de Physiol. et Path. génér.*, VII, 148.
1906. — Die Arbeit des Bauchspeicheldrüse nach der Durchschneidung des Vagus und der Eingeweidenerven. *Malys Jahres. Bericht.*, p. 491.
- BYLINA (A. Z.). 1912. — La sécrétion pancréatique et la synthèse des influences nerveuse et humorale. *Arch. des Sc. biol.*, XVII, 139-176.

- GAJAL (Ramon y) et SALA (Claudio). 1891. — Terminacion de los nervios y tubos glandulares del pancreas de los vertebrados. Barcelona.
- GAMUS (L.) et GLEY (E.). 1901. — Sur la sécrétion pancréatique des animaux à jeun. C. R. Soc. Biol., LIII, 194.
1902. — Action de l'atropine sur la sécrétion pancréatique provoquée par les injections de propeptone ou d'extrait intestinal. Ibid., LIV, 465.
- CASTRO (Fernando de). 1923. — Contribution à l'innervation du pancréas. Y a-t-il des conducteurs spécifiques pour les îlots de Langerhans, pour les acini glandulaires et pour les vaisseaux ? Travaux du lab. de recherches biol. de l'Université de Madrid. XXI, 423-457.
1924. — Beitrag zur Kenntnis der Pankreasinnervation. Gibt es spezifische Leistungen für die Langerhanschen Inseln, für die Drüsenacine und für die Gefässe ? Ber über d. ges. Physiol., XXVII, 124-125.
- CHEPOWALNIKOV (N. P.). 1899. — Thèse St-Petersbourg. Voir Pavlov, 1901 : Les glandes digestives, Paris, p. 295.
- COLLAZO (J. A.) et DOBREFF (M.). 1925. — Die Beeinflussung der äusseren Sekretion des Pankreas durch Insulin. Biochem. Zeisch., CLXV, 352-357.
- CREA (E. d'Arcy). 1926. — The abdominal distribution of the vagus. J. of. Anat. a. Physiol., LIX, 18-40.
- DAMASKIN (N.). 1896. — Influence de la graisse sur la sécrétion pancréatique. Travaux de la Soc. des méd. russes à St-Petersbourg, p. 7-14. Voir aussi Pavlov, 1901. Le travail des glandes digestives, p. 197.
- DELEZENNE (C.) et FROUIN (Albert). 1902. — La sécrétion physiologique du pancréas est toujours inactive sur l'albumine. C. R. Soc. Biol., LIV, 691.
1903. — Nouvelles observations sur la sécrétion physiologique du pancréas. Le suc pancréatique des bovidés, Ibid., LV, 455.
- DELEZENNE (C.). 1905. — Activation du suc pancréatique par les sels de calcium. C. R. Soc., Biol., LIX, 476.
1928. — Remarques sur le fonctionnement exocrine du pancréas. Deuxième réunion de l'Assoc. des Physiologistes. Ann. de Physiol. et Phys. Chim. Biol., IV, 57 et 58.
1931. — La sécrétion externe du pancréas. Traité de Physiol. norm. et pathol. Paris, II, 293-418.
- DELEZENNE (C.) et POZERSKI (E.). 1912. — Sur la préexistence de la sécrétine dans la muqueuse intestinale et sur les différents procédés d'extraction de cette substance. J. de Physiol. et path. gén., XIV, 540-553.

- DELEZENNE (C.), HALLION (L.) et GAYET (R.). 1927. — Sur le mécanisme de la sécrétion pancréatique. Mise en dérivation d'une anse intestinale et d'un pancréas sur la circulation carotidienne. *Ann. de Physiol. et Phys. chim., biol.*, III, 508-511.
- DEMOOR (Jean). 1913. — Le mécanisme intime de la sécrétion salivaire. Action de la corde du tympan. Rôle de substances excitatrices. *Arch. intern. de Physiol.* XIII, 187-206.
1925. — Les transmissions humorales. Leur signification en physiologie. *Bruxelles Médical*, 21 juin.
- DESGREZ (A.). 1902. — De l'influence de la choline sur les sécrétions glandulaires. *C. R. Soc. Biol.*, LIV, 839.
- DOLINSKI (J.). 1895. — Etude de l'excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. I. L'acide comme stimulant de la sécrétion pancréatique. *Arch. des Sc. biol.*, III, 399-427.
- EDMUNDS (Charles Wallis). 1909. — The antagonism of the adrenal glands against the pancreas. *J. of Pharm. and exper-Therap.*, I, 135-150.
1910. — Further study of the relation of the adrenals to pancreatic secretion. *Ibid.*, 2, 559-579.
- ENRIQUEZ et HALLION (L.). 1903. — Réflexe acide de Pavlov et sécrétine ; mécanisme humoral commun. *C. R. Soc. biol.*, LV, 233.
- FARREL (J. I.) and IVY (A. C.). 1926. — Contributions to the physiology of the pancreas. II. The proof of a mechanism for external pancreatic secretion. *Amer. J. of Physiol.*, LXXVIII, 325-338.
- FLEIG (Ch.). 1903, a. — A propos de l'importance relative du mécanisme humoral et du mécanisme réflexe dans la sécrétion par l'introduction d'acide dans l'intestin. *C. R. Soc. Biol.*, LV, 462.
- 1903 b. — Action de la sécrétine et action de l'acide dans la sécrétion pancréatique. *Arch. gén. de Méd.*, LXXX, 1373-1394.
1904. — Du mode d'action des excitants chimiques des glandes digestives. *Arch. intern. de Physiol.*, I, 286-347.
- FRANÇOIS-FRANCK et HALLION (L.). 1896. — Recherches sur l'innervation vaso-motrice du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, XLVIII, 561.
1897. — Circulation et innervation vaso-motrice du pancréas. *Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, IX, 661-676.
- FREDERICQ (Henri). 1927. — La transmission humorale des excitations nerveuses. *C. R. Soc. Biol.*, XCVII, 3-13 et 33-36.

FROUIN (Albert). 1907, *a*. — Sur l'activabilité des sucs pancréatiques de fistules permanentes chez des animaux soumis à des régimes différents. C. R. Soc. Biol., LXIII, 473.

1907, *b*. — Influence des produits de la digestion des albuminoïdes et des sucres sur l'action sécrétoire de l'HCl sur la sécrétion pancréatique. C. R. Soc. Biol., LXIII, 519.

GAYET (René) et GUILLAUMIE (Maylis). 1927, *a*. — La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral, démontrée par des transplantations de pancréas. Expériences sur animaux normaux. C. R. Soc. Biol., XCVII, 1613.

1927, *b*. — La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral, démontrée par des transplantations de pancréas. Expérience sur des animaux dépancréatés. Ibid., XCVII, 1615.

GAYET (René). 1928. — Le fonctionnement endocrinien du pancréas et sa régulation sans le concours du système nerveux. Thèse de doctorat en médecine. Paris, 98 pages.

GAYET (René) au nom de GAYET (René) et GUILLAUMIE (Maylis). 1928, *a*. — Remarques sur les fonctionnements endocrine et exocrine du pancréas. (A propos d'une communication de MM. Zunz et La Barre). Association des Physiologistes, Bruxelles, in Ann. de Physiol. et Phys. Chim. Biol., IV, 691.

1928, *b*. — L'influence de l'hyperglycémie des centres nerveux supérieurs sur la sécrétion externe du pancréas. (A propos d'une communication de MM. La Barre et Desfrée). Association des Physiologistes, Bruxelles, in Ann. de Physiol. et Phys. Chim. Biol., IV, 720-721.

1929. — Sur l'indépendance entre les fonctions endocrine et exocrine du pancréas. (A propos d'une communication de MM. Zunz et La Barre). Association des Physiologistes, Roscoff, in Ann. de Physiol. et Phys. Chim. Biol., V, 590-594.

GAYET (René) et GUILLAUMIE (Maylis). 1930, *a*. — Sur le trajet des fibres excito-sécrétoires fournies au pancréas par les nerfs vagues. C. R. Soc. Biol., CIII, 989.

1930, *b*. — La sécrétion provoquée par excitation directe du pancréas en certains points d'élection. Ibid., CIII, 992.

1930, *c*. — Présentation d'un hémorhéomètre constitué avec des segments vasculaires. Ibid. CIII, 1102.

1930, *d*. — Les réactions vasomotrices du pancréas étudiées par la mesure des débits sanguins. Ibid., CIII, 1106.

1930, *e*. — Les relations quantitatives réciproques de la sécrétion du suc pancréatique et du débit sanguin. Ibid., CIII, 1216.

1930, *f*. — L'hyperglycémie des centres encéphaliques influence-t-elle la sécrétion externe du pancréas? Ibid., CIII, 1220.

1930, *g.* — Sur les modifications de l'excrétion pancréatique consécutives à l'hyperglycémie des centres encéphaliques. C. R. Soc. Biol., CV, 373.

1931, *a.* — La sécrétion du suc de vague s'accompagne-t-elle de la présence d'une substance excito-sécrétoire dans le sang ? Ibid., CVII, 216.

1931, *b.* — Dispositif réalisant une sorte de cœur artificiel pour irriguer un organe avec du sang veineux provenant d'un autre. Ann. de Physiol. et Phys. Chim. Biol., VII, 250.

1932, *a.* — Les caractères physiologiques de la sécrétion pancréatique provoquée par la stimulation électrique du vague. C. R. Soc. Biol., CXI, 889.

1932, *b.* — Les caractères physiologiques de la sécrétion d'un pancréas transplanté. Ibid., CXI, 893.

1933, *a.* — Recherches sur les inhibitions réflexes de la sécrétion pancréatique par stimulation des nerfs sensitifs. Ibid., CXII, 1058.

1933, *b.* — Sur les effets inhibitoires attribués à des stimulations du bout périphérique des vagues à l'égard de la sécrétion pancréatique. Ibid., CXII, 1062.

1933, *c.* — Effets des stimulations vagues et sécrétiniques sur les variations de volume du pancréas. Ibid., CXII, 1064.

1933, *d.* — Sur l'existence et l'interprétation de la période latente de l'effet excito-sécrétoire du vague sur le pancréas. Ibid., CXII, 1069.

GLEYS (E. et P.). 1926. — Sur la présence dans le sang d'une substance à action dite « vagale ». C. R. Soc. Biol., XCIV, 269.

GOLDSTEIN (Boris). 1928. — Zur Physiologie des isolierten Pankreas. I. Mitteilung. Ueber die äussere Sekretion des isolierten Pankreas. Zeitschr. f. die ges. exper. Med., LXI, 694-699.

II. Mitteilung. — Ueber die Fermentbildenden und sekretorischen Prozesses im isolierten Pankreas. Ibid., LXV, 411-428.

GOTTLIEB (R.). 1894. — Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreassekretion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XXXIII, 261-285.

GUIMARAIS (Alfonso). 1930. — Influence du sang et de la salive sur la sécrétion salivaire. C. R. Soc. Biol., CIV, 864. A propos de la propriété excitatrice de la sécrétion de la salive. Expériences sur la glande sous-maxillaire du chien après section de la corde du tympan. Ibid., CV, 463. Action de salives hétérologues et de l'extrait alcoolique de salive sur la sécrétion salivaire chez le chien. Influence de la température sur les propriétés excitatrices de la salive et de son extrait alcoolique. Ibid., CV, 464.

- HÉDON (E.). 1892. — Greffe sous-cutanée du pancréas. Son importance dans l'étude du diabète pancréatique. *Arch. de Physiol.*, IV, 617-628.
- HÉDON (L.). 1923, *a.* — Démonstration par tests colorés de l'action protéolytique du suc pancréatique. *C. R. Soc. Biol.*, LXXXVIII, 171.
- 1923, *b.* — Sur le changement de réaction du milieu et l'abaissement du pH pendant la digestion in situ des protéiques par le suc pancréatique. *J. de Phys. et Path. gén.*, XXI, 295-303.
- HEIDENHAIN (R.). 1875. — Beiträge zur Kenntniss des Pankreas. *Arch. f. Physiol.*, X, 557-632.
- HENRIQUES (V.) und GJALDBAEK (J. K.). 1910. — Ueber quantitative Bestimmung der im Protein oder in dessen Abbauprodukten vorhandenen Peptidbindungen. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, LXVII, 8-27.
1911. — Ueber hydrolytische Spaltungen von Proteinen durch Einwirkung von Pepsin, Trypsin, Säuren und Alkalien. *Ibid.*, LXXV, 365-409.
- HERMANN (H.). 1933. — Sécrétion pancréatique provoquée et système nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, CXII, 1609.
- HEYMANS (C.) et LADON (A.). 1925. — La tête du chien isolée et hypertermisée. *C. R. Soc. Biol.*, XCII, 455.
- KOROVITSKY (L. K.). 1923. — The part played by the ducts in the pancreatic secretion. *J. of Physiol.*, LVII, 215-223.
- KOSCHTOJANZ (Ch. S.). 1932. — Versuche mit überlebenden Pankreas. *Pflüger's Arch.*, CCXXIX, 594-598.
- KUDREWETZKY (B. B.). 1890. — Thèse, Saint-Petersbourg. (D'après Pavlov : 1901 ; Babkin : 1928).
1894. — Beiträge zur Physiologie der Absonderung. III. Chemismus der Pankreasabsonderung unter dem Einflusse der Nervenreizung. *Arch. f. Physiol.*, p. 83-116.
- KUWSCHINSKI. 1888. — Dissert. St-Petersburg. (D'oprs Babkin : 1928.)
- LA BARRE (Jean) et DESTREE (Pierre). 1928. — Insuline et sécrétion externe du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, XCVIII, 1237.
- 1928, *b.* — Action stimulante de l'injection intraveineuse de dextrose sur la sécrétion externe du pancréas. *Ibid.*, XCVIII, 1240.
- 1929, *a.* — Sur l'origine de l'exagération post-hyperglycémique de la sécrétion externe du pancréas. *Ibid.*, CI, 149.
- 1929, *b.* — Influence de l'hyperglycémie et de l'hypoglycémie des centres nerveux supérieurs sur la sécrétion externe du pancréas. *Arch. intern. de Physiol.*, XXXI, 121-161.
1930. — Sur les modifications de l'excrétion pancréatique au cours de l'hyperglycémie provoquée par l'injection intraveineuse de glucose. *C. R. Soc. Biol.*, CV, 35.

- LALOU (Socrate). 1912. — Recherches sur la sécrétine et le mécanisme de la sécrétion pancréatique. Paris, Hermann et Fils, 93 pages, p. 77-80.
- LAMBERT (M.) et HERMANN (H.). 1925. — Insuline et suc pancréatique. C. R. Soc. Biol., XCII, 43.
- LANDAU. 1873. — Zur Physiologie des Bauchspeicheldrüse. Thèse. Breslau; (cité par Pavlov, Heidenhain, Modrakowski).
- LATARJET (M.). 1921. — Section des rameaux gastriques du vague. Presse Médicale, p. 409-410.
- LATARJET, CLUZET et WERTHEIMER. 1921. — Effets de la section et de l'excitation des nerfs propres de l'estomac sur la motilité de cet organe. C. R. Soc. Biol., LXXXIV, 485.
- LAGUESSE (E.). 1893. — Note sur l'histogénie du pancréas. C. R. Soc. Biol., XLV, 622, 696.
1894. — Structure et développement du pancréas d'après les travaux récents. Journal de l'Anatomie et de la Physiol., XXX, 591-608 et 731-783.
1902. — Structure d'une greffe pancréatique chez le chien. C. R. Soc. Biol., LIV, 852.
1905. — Le pancréas. Première partie : La glande exocrine. Revue générale d'histologie, I, 545-615.
- LANGERHANS. 1869. — Beiträge zur mikroskopische Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Berlin.
- LAUNOY (L.). 1904, a. — La cellule pancréatique dans l'intoxication par la pilocarpine. C. R. Soc. Biol., LVI, 245.
- 1904, b. — Diapédèse et sécrétion pancréatique active. Ibid., LVI, 247.
1918. — Principes d'une technique pour suivre la marche de la protéolyse dans un milieu « gélatine-trypsine ». C. R. Soc. LXXXI, 742.
- LEPAGE (L.). 1904. — De l'action de quelques alcaloïdes sur la sécrétion pancréatique. Thèse de Lille.
- LEURET (F.) et LASSAIGNE (G.L.). 1825. — Recherches physiologiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion. Paris, p. 109-141.
- LIM (R. K. S.), NECHELES (H.) and HOU (H. C.). 1927. — The influence of meals of the acutely denervated (vivi-perfused) stomach. Chinese J. of Physiol., I, 263, 270.
- LOMBROSO (Ugo). 1911. — Ueber den Determinus der Pankreassekretion : Reflex oder Hormon ? Folia Biologica. V. 602-617.
- MALFITANO. — (Voir la revue de M. Sigaud : Ultrafiltration, dialyse, osmométrie au moyen de sacs de collodion. Ann. Inst. Past., 1929, XLIII, 190-218.

- MARTENS (René). 1927. — Considérations sur le dosage séparé des acides animés et des polypeptides dans les produits de digestion des protéines. *Bull. Soc. Biol.*, IX, 454-482.
- MAZURKIEWIEZ (W.). 1908. — Die festen Bestandtheile des Bauchspeichels und die Theorie der Sekretionstätigkeit des Pankreas. *Arch. f. die ges. Physiol.*, CXXI, 75-113.
- MAY (Otto). 1903. — The relationship of blood-supply to secretion, with especial reference to the pancreas. *J. of Physiol.*, XXX, 401-413.
- MELLANBY (J.). 1925. — The mechanism of pancreatic digestion. The function of secretin. *J. of Physiol.*, LX, 85-91.
- METT (S. G.). 1889. — Sur l'innervation du pancréas. Thèse, Saint-Petersbourg. (D'après Pavlov : 1901, Babkin, 1928.)
1894. — Beiträge zur Physiologie des Absonderungen. 2° Mittheilung. Weitere Mittheilungen zu Innervation der Bauchspeicheldrüse. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, p. 58-82.
- MODRAKOWSKI (G.). 1906. — Zur Innervation des Pankreas. Wirkung des Atropins auf die Bauchspeicheldrüse. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, CXIV, 487-507.
1907. — Beiträge zu den antagonistischen Alkaloidwirkungen auf die Drüsen. Über das gegenseitige Verhältniß der Wirkung von Atropin und Physostigmin auf des Pankreas. *Pflüger's Arch.*, CXVIII, 52-79.
- MORAT (J. P.). 1894. — Nerfs sécréteurs du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, XLVI, 440.
- NAKAGAWA (T.), KAKITA (Y.) et MATSUMOTO (J.). 1925. — The influence of vagus on pancreatic secretion. *Journ. of Biophysics (Tokyo)* t. I, LXVI. D'après Babkin : 1928, La Barre et Destrée : 1929, b.
- OPPEL (H.). 1900. — Bauchspeicheldrüse. *Lehrbuch der Vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere*, III, 792.
- PAVLOV (J.). 1878. — Weitere Beiträge zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse. *Pflüger's Arch.*, XVII, 555-568.
1888. — Weitere Beiträge zur Physiologie der Absonderungen. *Centralbl. für Physiol.*, II, 137-138.
1893. — Weitere Beiträge zur Physiologie der Absonderungen. Innervation der Bauchspeicheldrüse. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, supp. p. 176-200.
1901. — Le travail des glandes digestives. Traduit de l'allemand par V. Pachon et J. Sabrazès. Paris, Masson.
- PENAU (H.) et SIMONNET (H.). 1926. — Sécétine duodénale et insuline. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, VII, 17-25.

- PERMAN. 1916. — Arch. f. zool. Stockholm n° 10 (cité par Mc Creà).
- POPIELSKI (L.). 1896. — Des nerfs d'arrêt de la sécrétion pancréatique. Thèse (en russe). (D'après Pavlov : 1901 ; Babkin : 1928).
1896. — Ueber sekretorische Hemmungsnerven des Pankreas. Centr. f. Physiol., 405-409.
1901. — Ueber das peripherische reflectorische Nervencentrum des Pankreas. Arch. f. d. ges. Physiol., LXXXVI, 215, 246.
1907. — Die Sekretionstätigkeit der Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluss von Salzsäure und Darmextrakt (des sogenannten Sekretins). Ibid., CXX, 151-191.
1908. — Ueber den Charakter der Sekretionstätigkeit des Pankreas unter dem Einfluss von Salzsäure und Darmextrakt. Pflüger's Arch., CXXI, 239-264.
1919. — Die Wasserstoffionen und die sekretorische Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse. Pflüger's Arch., CLXXIV, 152-176.
- POZERSKI (E.). 1908. — Sur le calcium du suc pancréatique. C. R. Soc. Biol., LXIV, 505.
- RASENKOW (J. P.). 1930. — Einfluss der Vagotomie auf die Sekretionstätigkeit des Pankreas. Pflüger's Arch. CCXXIII, 146-155.
- RASENKOW (J. P.) et PTSCHHELINA (A. M.). 1931. — Ueber die humorale Natur der Nervenerregbarkeit. Pflüger's Arch., CCXXVI, 786-793.
- ROSSBACH (M. J.). 1875. — Weitere Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Atropin und Physostigmin. Arch. f. Physiol., X, 383-464.
- RIJLANT (P.). 1927. — La « transmission humorale de l'action des nerfs cardiaques » de Loewi chez le mammifère. C. R. Soc. Biol., XCVI, 1054.
- SANTOS (E.). 1929. — Contribution à l'étude de la base anatomique de l'opération de Latarjet (énervation de l'estomac). C. R. Soc. Biol., CI, 389.
- SAWITSCH (W. W.). 1909. — Beiträge zur Physiologie der Pankreassaftsekretion. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. des Stoffwechsels, IV, 1-18.
- SMIRNOW (A. J.). 1912. — Zur Physiologie der Pankreassekretion. Pflüger's Arch., CXLVII, 234-248.
- STRADA (Ferdinand). 1908. — Sur la filtration de quelques diastases protéolytiques au travers de membranes de collodion. Ann. Inst. Past., XXII, 981-1004.
- SOEHENSEN (S. P.). 1907-1909. — Etudes enzymatiques. C. R. des trav. du labor. de Carlsberg, VII, 1-57.

1910. — Bemerkungen über die Formoltitrierung, insbesondere über die Anwendung von Natronlauge oder Barytlauge bei derselben. *Biochem. Zeitsch.*, XXV, 4-6.
- TERROINE (E. F.). 1913. — La sécrétion pancréatique. Paris (133 pages), p. 68.
- THIROLOIX (J.). 1895. — Des effets de la section des nerfs du foie chez les animaux normaux ou rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, XLVII, 256.
- TONKICH (Anna). 1924. — Zur Physiologie des Pankreas. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, CCVI, 525-553.
1925. — Die Rolle des Pylorus in der Pankreasekretion. *Pflüger's Arch.*, CCIX, 512-515.
- TOURNADE (A.), CHABROL (M.) et MALMEJAC (J.). 1926. — Au sujet de l'hormone vagale. Echec des tentatives faites pour la découvrir dans le sang de la circulation coronaire chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, XCV, 1538.
- WALTER (A. A.). 1899 — Excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. Cinquième mémoire. Sécrétion pancréatique. *Arch. des Sc. biol.*, VII, 1-86.
- WERTHEIMER (E.). 1901. — Sur les propriétés digestives de suc pancréatique des animaux à jeun. *C. R. Soc. Biol.*, LIII, 139.
1902. — Sur le mode d'association fonctionnelle du pancréas avec l'intestin. *C. R. Soc. Biol.*, LIV, 474.
- WERTHEIMER (E.) et LEPAGE (L.). 1899, *a.* — Sur l'innervation sécrétoire du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, LI, 737.
- 1899, *b.* — Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle et sur les propriétés réflexes des ganglions du sympathique. *C. R. Soc. Biol.*, LI, 951.
1900. — Action du chloral sur la sécrétion pancréatique. *Ibid.*, LII, 668.
- 1901, *a.* — Sécrétion pancréatique et atropine. *Ibid.*, LIII, 759.
- 1901, *b.* — Sur les fonctions réflexes des ganglions abdominaux du sympathique dans l'innervation sécrétoire du pancréas. *J. de Physiol. et Path. Gén.*, III, 335-349.
- 1901, *c.* — Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle. *Ibid.*, III, 689-704.
1902. — Des réflexes ganglionnaires chez les animaux chloroformés. *J. Physiol. et Path. gén.*, IV, 1061-1070.
- WERTHEIMER (E.) et DUBOIS (Ch.) 1904. — Des effets antagonistes de l'atropine et de la physostigmine sur la sécrétion pancréatique. *C. R. Soc. Biol.*, LVI, 195.

WERTHEIMER (E.) et BOULET (L.). 1912. — Sur quelques excitants de la sécrétion pancréatique. Arch. intern. de Physiol., XII, 247-270.

WILLSTÄTTER (Richard) und WALDSCHMIDT-LEITZ (Ernest). 1921. — Alkalimetrische Bestimmung von aminosäuren und Peptiden. Berichte der deutschen chem. Gesellsch., LIV, 2988-2993.

1922. — Abderhalden's Handb. der biol. Arbeitsmethod. I. 7^e partie, fasc. 2, p. 289-294.

WOINAR (A. O.). 1928-1929. — Zur Frage nach der Rolle des Secretins bei der Regulierung der Blutcalciureserven. Pflüger's Arch., CCXXI, 144-149.

ZUNZ (Edgard) et LA BARRE (Jean). 1921. — Démonstration *in vivo* des propriétés cardio-modératrices du liquide provenant d'un cœur perfusé *in vitro* pendant l'excitation du vague. C. R. Soc. Biol., XCVII, 721.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction

Pages

APERÇU DE L'ÉVOLUTION DE NOS CONNAISSANCES SUR LE RÔLE DU NERF VAGUE DANS LA SÉCRÉTION PAN- CRÉATIQUE.....	11
--	----

Recherches personnelles

PREMIÈRE PARTIE

LES PARTICULARITÉS DE CARACTÈRES ATTRIBUÉES A LA SÉCRÉTION DE SUC PANCRÉATIQUE PROVOQUÉE PAR LE NERF VAGUE.....	27
---	----

CHAPITRE I

Technique opératoire	35
A. Technique opératoire des expériences réalisées sur le pancréas <i>in situ</i> .	
a) Expériences sur chiens à moelle sectionnée	35
b) Expériences sur chiens chloralosés et sur chiens curarisés	37
B. Technique opératoire des expériences sur des pan- créas transplantés	37

CHAPITRE II

L'intensité des flux sécrétoires	41
A. Effet de la stimulation intrathoracique des vagues sur un pancréas <i>in situ</i> , au repos	41
B. Effet de la stimulation intrathoracique des vagues sur un pancréas dont la sécrétion est déjà provo- quée par un processus hormonal	44
Conclusion	48

CHAPITRE III

Pages

L'inactivité protéolytique du suc vagal	49
A. Technique de recherche de l'activité protéolytique	50
B. Résultats	52
1° L'épreuve du pouvoir protéolytique sur le suc fraîchement émis	52
2° L'épreuve du pouvoir protéolytique après vingt-quatre heures de séjour du suc dans l'étuve à 39°	54
3° Les facteurs des auto-activations éventuelles	58
Filtration sur collodion	62
Conclusion	62

CHAPITRE IV

Composition du suc vagal	63
A. Technique de détermination de l'extrait sec et du pouvoir protéolytique total	63
1° Détermination des extraits secs	63
2° Détermination du pouvoir protéolytique après activation maximum par l'entérokinase	63
B. Résultat de nos recherches	66
1° Extraits secs	66
2° Pouvoir protéolytique après activation maximum par l'entérokinase	69
Conclusion	72

CHAPITRE V

Résultats de nos expériences sur des pancréas transplantés au cou concernant l'intensité du flux sécrétoire, l'inactivité protéolytique et la composition des sucs	72
I. L'intensité des réponses sécrétoires	72
II. L'inactivité du suc vagal émis par un pancréas au cou	74
1° L'épreuve du pouvoir protéolytique sur le suc fraîchement émis	75
2° L'épreuve du pouvoir protéolytique après vingt-quatre heures de séjour du suc dans l'étuve à 39°	77

	Pages
III. La composition des sucs de pancréas transplantés	77
1° Extraits secs	77
2° Pouvoir protéolytique après activation maximum par l'entérokinase	79
Conclusion générale des 4 chapitres précédents.....	80

CHAPITRE VI

Les particularités évolutives de la réponse sécrétoire aux stimulations vagales	81
A. Intensité relative de l'effet sécrétoire de la première stimulation	84
B. Durée de latence de la réaction sécrétoire à la première stimulation	84
C. La réponse sécrétoire aux stimulations répétées	85
1° Influence sur l'intensité de la sécrétion	86
Pancréas <i>in situ</i>	86
Pancréas au cou	88
2° Influence de la répétition des stimulations sur la durée de la période latente	88
D. Allure générale de la courbe des sécrétions vagales	89
Pancréas <i>in situ</i>	89
Pancréas au cou	92
E. Continuité de la sécrétion	92
Conclusion	94

CHAPITRE VII

Interprétation de la période latente de la réponse sécrétoire à la stimulation électrique du vague	94
A. L'explication de la période latente par une excitation de fibres vagales inhibito-sécrétoires	95
B. L'explication de la période latente par une excitation de fibres vagales vasoconstrictives	96
C. Hypothèse invoquant la mise en jeu de fibres nerveuses motrices faisant contracter les canaux pancréatiques	99
Conclusion	108

DEUXIÈME PARTIE

	Pages
LE TRAJET DES FIBRES EXCITO-SÉCRÉTOIRES FOURNIES PAR LES VAGUES DU PANCRÉAS	409

CHAPITRE I

Recherches anatomiques	110
------------------------------	-----

CHAPITRE II

Recherches expérimentales sur les trajets que suivent les fibres excito-sécrétoires avant d'aboutir au pancréas	113
A. Répartition des fibres excito-sécrétoires entre les va- gues droit et gauche	114
B. Passage des fibres excito-sécrétoires par la musculo- séreuse du pylore et par la branche hépatique du vague gauche	114
C. Le trajet des fibres excito-sécrétoires pancréatiques du vague dans la musculo-séreuse gastro-pylorique	117
D. Le trajet des fibres excito-sécrétoires pancréatiques du vague dans la musculo-séreuse duodénale	120

CHAPITRE III

Recherches expérimentales sur la topographie du système vagale excito-sécrétoire dans le pancréas	123
Les points électivement excitables	124
Les points électifs ressortissent à l'innervation vagale	125
La signification physiologique des points électifs	128

TROISIÈME PARTIE

TENTATIVES DE MISE EN JEU DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL POUR PROVOQUER LA SÉCRÉTION PAN- CRÉATIQUE.....	431
--	-----

CHAPITRE I

Expériences réalisées suivant le dispositif de C. Heymans et Ladon	135
---	-----

CHAPITRE II

Influence d'une hyperglycémie de l'encephale sur la sécrétion d'un pancréas irrigué in situ	140
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	145
BIBLIOGRAPHIE	151
TABLE DES MATIÈRES	163

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Botanique — **Données récentes sur la mitose chez les végétaux.**

Géologie — **L'homme fossile.**

VU ET APPROUVÉ :

PARIS, LE 17 NOVEMBRE 1933.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

